

Химия комплексов «гость — хозяин»

**HOST GUEST COMPLEX
CHEMISTRY MACROCYCLES**

Synthesis, Structures, Applications

Editors: F. VÖGTLE, E. WEBER

**Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York Tokyo
1985**

Химия комплексов «Гость-хозяин»

**Синтез, структуры
и применения**

Редакторы Ф. Фёгтле и Э. Вебер

Перевод с английского
канд. хим. наук Ф. С. Сировского

под редакцией
д-ра хим. наук, проф. В. В. Сергиевского



Москва «Мир» 1988

ББК 24.2

X46

УДК 547

Авторы: Э. Вебер, Ф. Фёгтле, Р. Хильгенфельд, В. Зэнгер,
Д. Дж. Крам, К. М. Трублад, Э. Блазиус, К.-П. Янсен, М. Такаги,
К. Уэно, С. Синкай, Р. Келлог, О. Манабе, Х. Зигер, В. М. Мюллер,
Ч. Д. Гютше

Химия комплексов «гость — хозяин». Синтез, структуры
X46 и применения.: Пер. с англ./Под ред. Ф. Фёгтле и Э. Вебе-
ра. — М.: Мир, 1988. — 511 с., ил.

ISBN 5-03-001185-4

Книга, написанная учеными из ФРГ, США, Японии и Нидерландов, по-
священа краун-соединениям — новым необычайно перспективным веществам с
универсальными свойствами, находящим все более широкое практическое применение
в аналитической химии в качестве катализаторов и др. Описаны методы
синтеза макроциклов, их применение в различных областях. Приведены спра-
вочные данные по структуре образующихся комплексов.

Для научных и инженерно-технических работников, специализирующихся в
области органической, физической, аналитической химии.

X 1803000000-481
041(01)-88

ББК 24.2

Редакция литературы по химии

ISBN 5-03-001185-4 (русс.)

ISBN 0-387-13950-8 (англ.)

© by Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
1985

All Rights Reserved.

Authorized translation from English
language edition published by Springer-
Verlag Berlin Heidelberg New
York Tokyo

© перевод на русский язык, «Мир», 1988

Предисловие к русскому переводу

Химия краун-эфиров (синтетических макроциклических полиэфиров) интенсивно развивается. С момента первой публикации Педерсена по краун-соединениям (1967 г.) получены сотни и тысячи соединений с необычными свойствами, выразительными названиями (криптанды, каликсарены, мячи и т. д.), самыми причудливыми конфигурациями. К интереснейшим достижениям следует отнести синтез неожиданных «геометрических» молекул, которые имеют форму мёбиусовского листа, т. е. одностороннюю поверхность ([1], с. 35).

За относительно короткое время выявлены уникальные свойства краун-соединений, многочисленные возможные области их практического применения. Они обобщены в многочисленных обзорах и монографиях, но все еще довольно скромно отражены в литературе на русском языке [2—8]. Исследования в новой области химии, разрабатываемой на стыке органической, физической, неорганической, координационной и аналитической химии, биохимии и биофизики, химии ферментов и редких металлов, уже нашли свое отражение в современных учебниках [7, 8]. Открытие краун-соединений относят к числу наиболее выдающихся достижений химии последних двух десятилетий.

Уникальным свойством краун-соединений является их способность с высокой селективностью образовывать комплексы типа «гость — хозяин» с ионами некоторых металлов. Наиболее устойчивы комплексы этих соединений с катионами щелочных и щелочноземельных металлов, координационные соединения которых ранее не были известны. Краун-соединения позволяют получать комплексы, в которых эти металлы имеют необычные отрицательные окислительные числа. Так, поражают воображение химиков кристаллические соли состава $\text{Na}(\text{макроцикл})^+\text{Na}^-$, которые состоят из крупных комплексных катионов и натрий-ионов в октаэдрических пустотах [9]. Соединения, содержащие ионы металлов в отрицательных степенях окисления, легко получаются растворением щелочных металлов и их сплавов в неводных растворителях, содержащих краун-эфиры или криптанды. Такие ионы образуются в результате заполнения $s\text{-}o$ -обиталей [10].

6 Предисловие к русскому переводу

Настоящая книга написана известными специалистами в области химии макроциклических соединений. Приведенные в ней материалы хорошо дополняют сведения, содержащиеся в книге М. Хираока [6] и коллективной монографии [5]. Одной из основных задач данной книги является ознакомление читателей с современными сведениями о составе и строении комплексов макроциклических соединений с ионами и молекулами различных гостей.

Строение комплексов катионов металлов с краун-соединениями специфично: ионы металлов включены во внутренние полости молекул лигандов. Селективность комплексообразования в первом приближении определяется соответствием размера катиона металла размеру полости. Исследования этих комплексов позволяет сформулировать представления об относительно слабых многоцентровых взаимодействиях, что будет способствовать развитию моделей взаимодействий рецептор — субстрат. В связи с этим значительный интерес представляют обзоры результатов исследования таких систем с использованием рентгеноструктурного анализа и молекулярных моделей, содержащиеся в обзораХингенафельда и Зэнгера, а также Крама и Трублада. Данные рентгеноструктурного анализа, полученные в 1979—1985 гг., рассмотрены также в обзоре [11]. В последние годы значительное внимание уделяется изучению структуры комплексов различного состава краун-соединений с солями редкоземельных элементов (см., например, [12, 13]).

Способность краун-соединений к селективному взаимодействию с ионами металлов лежит в основе практического применения этих соединений. Селективность определяется строением лигандов, наличием у них тех или иных донорных атомов и функциональных групп. Независимо от природы донорных атомов наиболее высокая селективность реализуется у реагентов с жесткой структурой. Выявленные при изучении комплексообразования закономерности используются при целенаправленном конструировании молекул реагентов, пригодных для решения тех или иных задач. В отечественной литературе для обозначения формирования под воздействием неорганических катионов интермедиатов и их циклизации используют термин «матричный» синтез [4], с. 482). Краун-соединения позволяют растворять в органических растворителях значительные количества различных неорганических соединений, что дает возможность проводить с высокой скоростью химические реакции, ранее считавшиеся неосуществимыми. Перспективно применение мономеров, полимеров и иммобилизованных краун-соединений в качестве катализаторов межфазного переноса [14].

Связь краун-соединений с ионами металлов столь прочна, что во многих случаях необходимое при практической realiza-

ции процессов разрушение комплексов затруднено. Изящным выходом из положения при решении ряда проблем явился синтез функционально переключаемых краун-эфиров. Реагенты этого класса изменяют конформацию под воздействием света, что приводит к высвобождению ионов. В данной книге соединения этого класса подробно описаны Синкаем (см. также [4], с. 546).

Другим вариантом разрушения комплексов может быть термообработка. В частности, синтезированы пригодные к термической регенерации полимерные краун-эфиры. Введение краун-эфирных группировок в хлорометилированный сополимер позволило получить мембранные для электродиализа, способные сорбировать хлориды щелочных металлов и десорбировать их при небольшом повышении температуры [15].

Применение краун-соединений и криптандов в аналитической химии описано в обзорах Блазиуса и Янзена, Такаги и Уэно, а также в обзоре Ю. А. Золотова ([4], с. 584). Разработаны и промышленно выпускаются ион-селективные электроды. Мономерные и полимерные макроциклы, содержащие различные донорные атомы, используются для эффективного экстракционного, сорбционного или хроматографического концентрирования и разделения различных металлов, в том числе и близких по свойствам, и их последующего определения.

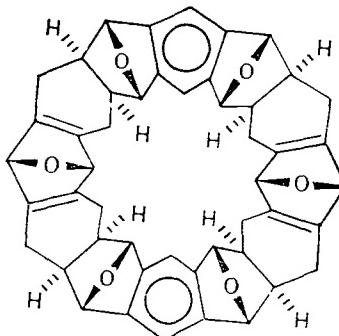
Ожидается, что макроциклические полиэфиры найдут широкое применение в гидрометаллургии различных элементов в качестве экстрагентов, например при переработке облученного ядерного горючего, разделении актиноидов, лантаноидов, концентрировании ряда других элементов ([4], с. 579; [16, 17]). Принципы синтеза лиофильных краун-эфиров с различным числом гетероатомов, пригодных для решения этих задач, рассмотрены в обзоре [17]. Однако, несмотря на высокую селективность экстракционных процессов, основанных на использовании краун-соединений, их внедрение сдерживается высокой стоимостью реагентов, довольно низкой растворимостью соединений в органических растворителях, а также высокой растворимостью в водных растворах. При использовании в качестве экстрагентов смесей краун-эфиров с органическими растворителями часто наблюдаются синергизм, а также изменение рядов селективности при извлечении катионов металлов [16]. Поэтому для каждого конкретного случая применения краун-эфиров в гидрометаллургии необходимо определять оптимальный состав органической фазы.

Таким образом, изучение синтетических макроциклических соединений приводит к открытию новых необычных явлений, существенному углублению наших знаний о природе вещества и химического взаимодействия. Не вызывает сомнений то, что

эти соединения уже в ближайшие годы будут использованы в областях, определяющих научно-технический прогресс не только в химии и химической технологии, но и в смежных с ними направлениях науки и техники.

Предлагаемая вниманию читателей монография охватывает литературу вплоть до 1984 г. Более поздние литературные источники можно найти в тематическом выпуске Журнала ВХО им. Д. И. Менделеева (№ 5 за 1985 г.). Однако даже два года — это большой срок, особенно если учесть, что ежегодно публикуются сотни, а может быть, даже и тысячи работ, посвященных макроцикрам. В связи с этим мы старались в необходимых случаях дополнить оригинальный текст примечаниями, включающими ссылки на наиболее интересные работы 1985—1987 гг.

Тот факт, что в 1987 г. основоположникам и первооткрывателям химии макроциклов — Чарльзу Педерсену, Дональду Краму и Жан-Мари Лену — была присуждена Нобелевская премия, несомненно, стимулирует исследования в этой области. Подтверждением этому является недавний синтез исследователями из Шеффилдского университета производного циклацена — представителя нового класса макроциклов.



Предполагается, что [12]циклацен — где все 12 колец бензольные — должен обладать интересными свойствами молекуларного рецептора [18]. В 1987 г. из печати вышла еще одна монография, посвященная макроциклам [19]. Среди ее авторов такие известные ученые, как сам Лен, Фёгтле, Гютше, Вебер и другие. Как считают редакторы Изэтт и Кристенсен, она должна представить особый интерес для исследователей, работающих в областях разделения, синтеза аналогов ферментов, металлоорганической, бионеорганической и фармакологической химии.

В нашей работе мы столкнулись с тем обстоятельством, что в ряде случаев не было русского эквивалента, точно соответствующего английскому термину. Эта проблема решалась двояко: путем транскрибирования английского выражения или его

дословным переводом; в результате последнего появились такие названия, как «альтернат» и «прыгающий через скакалку краун-эфир». Мы просим читателей судить не очень строго за подобные «вольности».

Знакомство с предлагаемой читателям книгой «Химия комплексов «гость — хозяин», написанной известными специалистами в области химии макроциклических соединений, окажется полезным для органиков, физикохимиков, аналитиков, неоргаников, специалистов в области химии и технологии редких элементов, металлургов, биохимиков, биологов, медиков, а также преподавателей, аспирантов и студентов соответствующих специальностей.

Литература

1. Химические приложения топологии и теории графов. Пер. с англ./Под ред. Р. Кинга. — М.: Мир, 1987.
2. Педерсен К. Д., Френсдорф Х. К. — Усп. химии, 1973, **42**, с. 493.
3. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембраноактивные комплексоны. — М.: Наука, 1974.
4. Журнал ВХО им. Д. И. Менделеева, 1985, **30**, № 5.
5. Богатский А. В. Мезо- и макрогетероциклы. Избр. тр. — Киев: Наукова думка, 1986.
6. Хираока М. Краун-соединения. Свойства и применения. Пер. с англ. — М.: Мир, 1986.
7. Марч Дж. Органическая химия. Реакция, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов. В 4-х т. Т. 1. Пер. с англ. — М.: Мир, 1987.
8. Хьюи Дж. Неорганическая химия. Строение вещества и реакционная способность. Пер. с англ. — М.: Химия, 1987.
9. Van Eck B. et al., Inorg. Chem., **21**, 1966 (1982).
10. Ellabovdy A. S. et al., Nature, **321**, 684 (1986).
11. Симонов Ю. А. Применение рентгеновских лучей и исследование материалов. Материалы 14-го Всесоюзного совещания, Кишинев, 1986, с. 47.
12. Bünzli J. C. G., New Frontiers Rare Earth Sci. and Appl. Proc. Int. Conf., Beijing, Sept. 10—14, 1985, v. 1, 1985, p. 150.
13. Fan Y. et al., Chin. J. Appl. Chem., **3**, 35 (1986).
14. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. Пер. с англ. — М.: Мир, 1987.
15. Warshawsky A., Rubinstein I., Kedem O., Ion Exch. Technol., Chichester, 1984, p. 579.
16. McDowell W. I., Kinard W. F., Shoun R. R., Proc. Int. Solvent Extraction Conf., Liege, Belgium, 1980, 6—12 sept., Paper 80—6.
17. Beger I., Z. Chem., **26**, 315 (1986).
18. Chem. and Ind., **2**, 731 (1987).
19. Synthesis of Macrocycles. The Design of Selective Complexing Agents. Progress in Macrocyclic Chemistry, Vol. 3, Izatt R., Christensen J. J. (eds.), John Wiley and Sons, New York, 1987.

*B. Сергиевский,
Ф. Сировский*

Соединения типа краун-эфиров. Современное состояние проблемы

Эдвин Вебер, Фриц Фёгтле

Dr. Edwin Weber, Prof. Dr. Fritz Vögtle, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1, FRG

1. Введение

Применение коронандов (краун-эфиров), криптандов, подандов в качестве комплексообразователей катионов, анионов и нейтральных низкомолекулярных веществ [1, 2] вызывает значительный научный и практический интерес. Химия краун-соединений интенсивно развивается. Так, в 1980 г. опубликовано около 250 оригинальных работ, посвященных химии этих соединений. В настоящее время постоянно синтезируются новые молекулы со свойствами краун-эфиров и открываются новые области их применения.

Из-за ограниченности места в данном обзоре цитируются лишь наиболее значимые оригинальные статьи. В библиографии отмечены главным образом обзорные работы*, причем наиболее существенные из них приведены в ссылке [1]. Формулы, представленные на рисунках, следует рассматривать как типичные для каждого класса соединений.

2. Классификация олиго- и мультидентантных нейтральных лигандов и их комплексов

В настоящее время лиганда в соответствии с топологией их молекул подразделяют на классические циклические олигоэфиры (краун-эфиры), моноциклические коронанды, олигоциклические сферические криптанды и ациклические поданды [3]. Такая классификация и топологическая структура соединений приведены на рис. 1, где каждая структура включает

* В последние годы вышел ряд монографий, посвященных макроциклам и их свойствам: *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 33, Lippard Stephen J. (ed.), New York, John Wiley and Sons, 1985; *Marcu G., Chemia compusilor coordinativi*, Bucuresti, Academia, 1984; *Богатский А. В. Мезо- и макрогетероциклы*. — Киев: Наукова думка, 1986; *Piridine and Its Derivatives*, Vol. 14, pt. 5, Newkome George P. (ed.), New York, John Wiley and Sons, 1984 (глава посвящена макроциклическим пиридинам); *Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, London, 1985 (обзор Quirke J., р. 419, посвящен синтезу и свойствам 8-, 9- и 10-членных макроциклов). — Прим. перев.

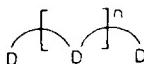
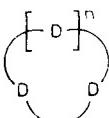
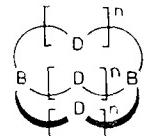
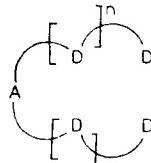
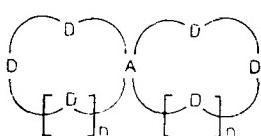
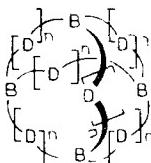
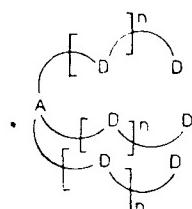
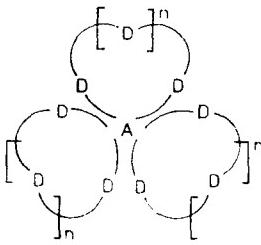
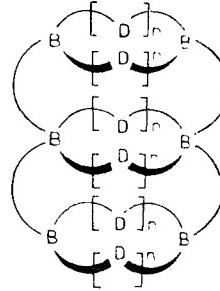
Поданды (открытоцепные)	Коронанды (циклические)	Криптанды (сферические)
		
{1} поданд (моноподанд)	{1} коронанд (монакоронанд)	{2} криптанд
		
{2} поданд (диподанд)	{2} коронанд (дикоронанд)	{3} криптанд (трикриптанд)
		
{3} поданд (триподанд)	{3} коронанд (трикоронанд)	{4} криптанд (тетракриптанд)

Рис. 1. Топология и классификация органических нейтральных лигандов [3] (D — донорный атом, A — привитая группа, \cap — сегмент цепи без донорного атома, B — атом в голове моста).

минимальное число донорных атомов и сегментов цепи, характерных для каждого класса соединений. Мультидентатные моноциклические лиганды с любым типом донорных атомов называются коронандами («краун-соединениями»), а термин «краун-эфиры» следует оставить лишь за циклическими олигоэфирами, содержащими в качестве донорных атомов исключительно атомы кислорода. Более того, возможна дальнейшая дифференциация трех или четырех вышеупомянутых классов лигандов по числу цепей или мостиков.

Подобные лиганды вследствие их способности захватывать ионы и переносить их через липофильную среду часто называют также ионофорами по аналогии со структурно родственны-

ми полиэфирными антибиотиками, ионофорные свойства которых были обнаружены раньше [4].

Для того чтобы различать свободные краун-эфирные лиганды и их комплексы с ионами металлов, были предложены названия *коронанд* для свободного соединения и *коронат* для комплекса [3]. Аналогично применяются названия *криптанд*/ *крипрат* и *поданд/подат* (см. разд. 3.3 и 3.4).

3. Лиганды краун-эфирного типа

3.1. История синтеза краун-соединений. Номенклатура

Первыми синтетическими ионофорами, описанными Педерсеном [5] в 1967 г., были циклические гексаэфиры 1 и 2, которые получили простые названия 18-краун-6 и дibenzo-18-краун-6 [2e] в отличие от их громоздких и неиллюстративных названий по номенклатуре ИЮПАК [6] (рис. 2).

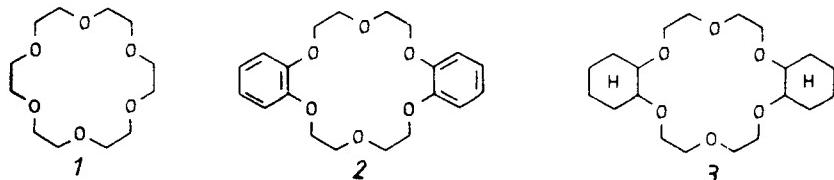


Рис. 2. Номенклатура краун-эфиров.

Номер соединения	1	2	3
Название по номенклатуре ИЮПАК	1,4,7,10,13,16-Гексаоксациклооктадекан	2,5,8,15,18,21-Гексаоксатрицикло[20.4.0 ^{9,14}]-гексакоза-1(22), 8,11,13,23,24-гексаен ^a	2,5,8,15,18,21-Гексаоксатрицикло[20.4.0 ^{9,14}]-гексакозан
Сокращенное название (номенклатура Педерсена)	18-Краун-6	Дibenzo-18-краун-6	Дициклогексано-18-краун-6
Сокращенное обозначение	[18]C-6	DB[18]-6	DCH[18]C-6
Новая номенклатура	18⟨O ₆ Коронанд-6⟩	18⟨O ₆ (1,2) Бензено.2 ₂ -(1,2)бензено.2 ₂ коронанд-6⟩	18⟨O ₆ (1,2)Циклогексано.2 ₂ -(1,2)циклогексано.2 ₂ коронанд-6⟩

^aПо фазовой номенклатуре: 1,4,7,14,20-гексаокса [7,7] (1,2)бензенофан.

«Дibenzo» означает, что цикл связан с двумя бензольными ядрами, а цифра 18 в квадратных скобках соответствует числу атомов в цикле. За определением класса соединения «краун» следует число гетероатомов в цикле, в данном случае «6».

Вышеприведенная номенклатура в настоящее время общепринята и служит для не строгого описания циклических полиэфиров различного размера вплоть до многочленных, в которых атомы кислорода соединены главным образом этиленовыми мостиками и могут быть присоединены бензольные и циклогексановые кольца [7] (рис. 2).

Поскольку номенклатура, использованная Педерсеном, даже в простых случаях не определяет однозначно положение донорных атомов, бензольных ядер, циклогексановых фрагментов или других компонентов цикла, недавно была предложена более систематическая и широко применимая номенклатура, описывающая все типы циклических и ациклических лигандов, а также их комплексы (рис. 1 и 2) [3]. В принципе в ней сохраняются те же символы, но имеются следующие дополнения: цифра перед угловыми скобками < > означает размер цикла. Если в цикле имеются ароматические и гетероциклические фрагменты, отсчет ведется по направлению к ближайшему гетероатому. В угловых скобках указывается (в порядке перечисления) следующее: 1) донорный гетероатом, обозначаемый его химическим символом; 2) мостики, т. е. связи С—С между донорными атомами, обозначаемые числом, соответствующим числу атомов углерода в мостике, мостиковые фрагменты, такие, как ароматические ядра или более сложные группы (их положение обозначается цифрами в круглых скобках); цифра «2», обозначающая самый распространенный этиленовый мостик, опускается, если мостики другого типа отсутствуют или если такое сокращение не отражается на ясности описания (см. 18<O₆-коронанд-6>); 3) название класса (например, коронанд) и общее число донорных гетероатомов.

Для смешанных кислород-азот-серусодержащих макроциклов, в которых эфирные атомы кислорода последовательно замещены другими гетероатомами (подобные сочетания см. ниже), последовательность донорных центров в скелете лиганда описывается символами гетероатомов, расположенными в порядке, установленном правилами ИЮПАК. Гетероциклы с донорными центрами (см. ниже) рассматриваются как одиночные атомы. Последовательность сегментов цепи без донорных атомов соответствует последовательности гетероатомов, начинающейся со старшего донорного атома (см. структуры 2 и 3 на рис. 2).

Заместители и функциональные группы в основном скелете, определяющем названия класса, указываются префиксами и суффиксами. Нумерация положений в основном проводится в соответствии с правилами ИЮПАК (это также верно для криптандов, но, как будет показано ниже, не вполне приемлемо для подандов).

В целом данная новая номенклатура, рассматриваемая также в разд. 3.3 и 3.4, позволяет значительно легче различать типы лигандов и другие их характеристики, такие, как топология лигандов и природа донорных центров.

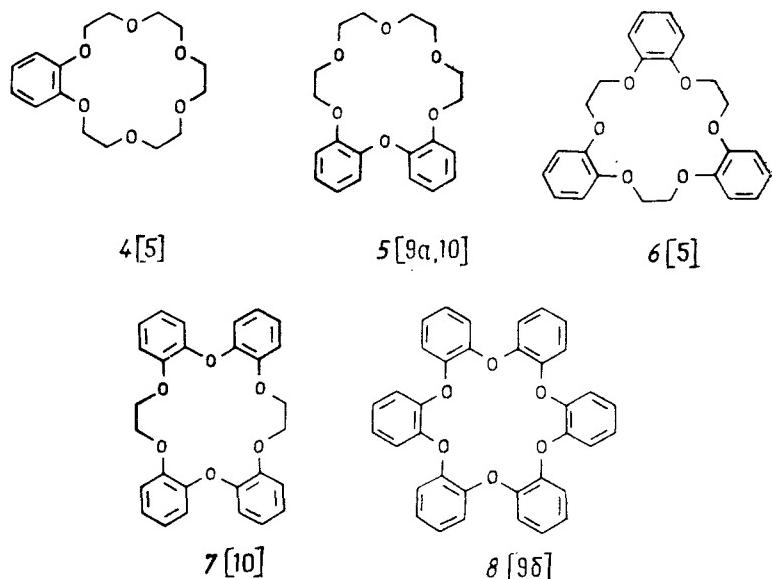


Рис. 3. Уменьшение подвижности скелета при конденсации 18-краун-6 с бензольными ядрами.

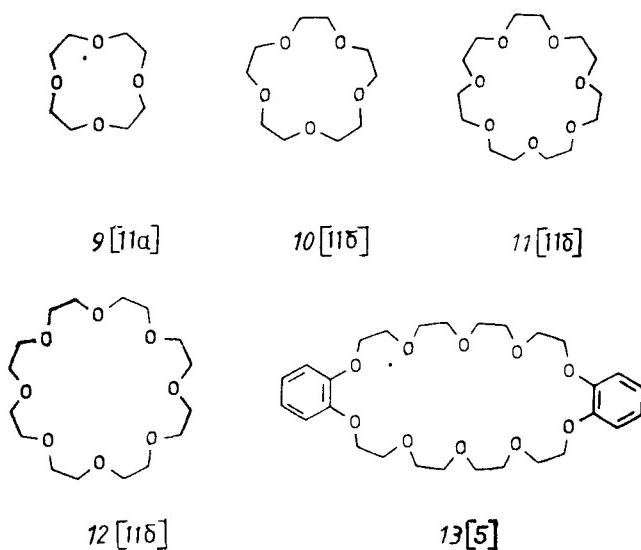


Рис. 4. Краун-эфиры с различным размером цикла.

3.2. Коронанды разнообразного строения (рис. 3—11)

С тех пор как были открыты краун-эфиры [8], не ослабевают усилия, которые направлены на синтез краун-соединений, имеющих другое *распределение, число и тип* донорных гетероатомов, таких, как азот или сера [1, 2].

а. Арилэфирные лиганды с более жестким циклом (рис. 3) [5, 9, 10]. Основность и донорная активность атомов кислорода в лигандах 4—8 понижены*,**.

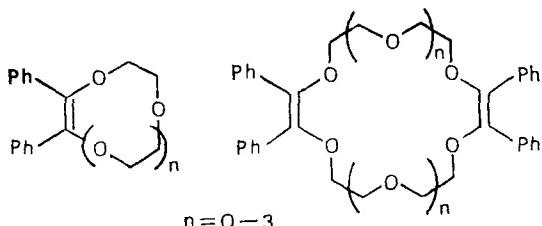
б. Варьирование размера цикла (рис. 4) [5, 11]. Возможно любое число донорных атомов кислорода и атомов в цикле (9—13).

в. Различная геометрия донорных атомов по циклу (рис. 5) [5, 12]. Атомы кислорода могут быть разделены (14, 15) или сближены (16—18).

г. Использование атома серы в качестве альтернативного донорного центра (рис. 6) [13, 14]. Возможны любые сочетания атомов кислорода и серы (19—22) и даже тиакраун-эфиры, не содержащие атомов кислорода (23).

д. Использование атома азота в качестве донорного центра (рис. 7) [15]. Возможно введение любого числа атомов азота в любое положение цикла (24—28)***.

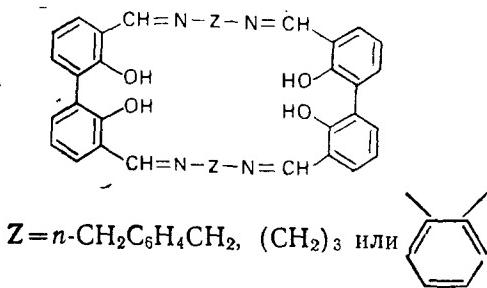
* Недавно были синтезированы непредельные краун-эфиры с циклом, обладающим большей жесткостью за счет введения двойной связи:



Эти соединения получают взаимодействием бензоина с $TsOCH_2(CH_2OCH_2)_n-CH_2OTs$ в щелочной среде в присутствии межфазных катализаторов [см.: Inoe Y., Harino H., Nakazato T., Koseki N., Hakushi T., J. Org. Chem., 50, 5151 (1985)]. — Прим. перев.

** Фторированием 18-краун-6 (1) элементарным фтором в присутствии NaF при постепенном повышении температуры в течение 295 ч от -78 до $+60$ °C с выходом 33% получают перфторо-18-краун-6 (т. пл. 34 °C). Аналогичным образом получены перфторо-15-краун-5 (т. пл. 146 °C) и перфторо-12-краун-4 (т. пл. 118 °C) (Li Wen-Huey, Bailey W., Lagow R., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 1350). — Прим. перев.

*** Получены макроциклы, сочетающие в себе структурные признаки краун-эфиров и каликсаренов (см. обзор Гютше в этой книге):



(Moneta W., Baret P., Piccre J.-L., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 899). — Прим. перев.

16 Глава 1

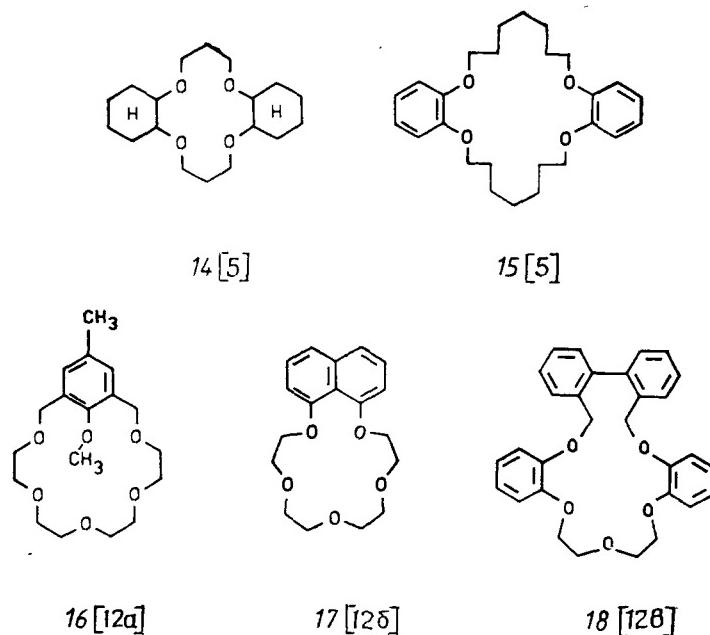


Рис. 5. Различное расположение атомов кислорода в цикле краун-эфира.

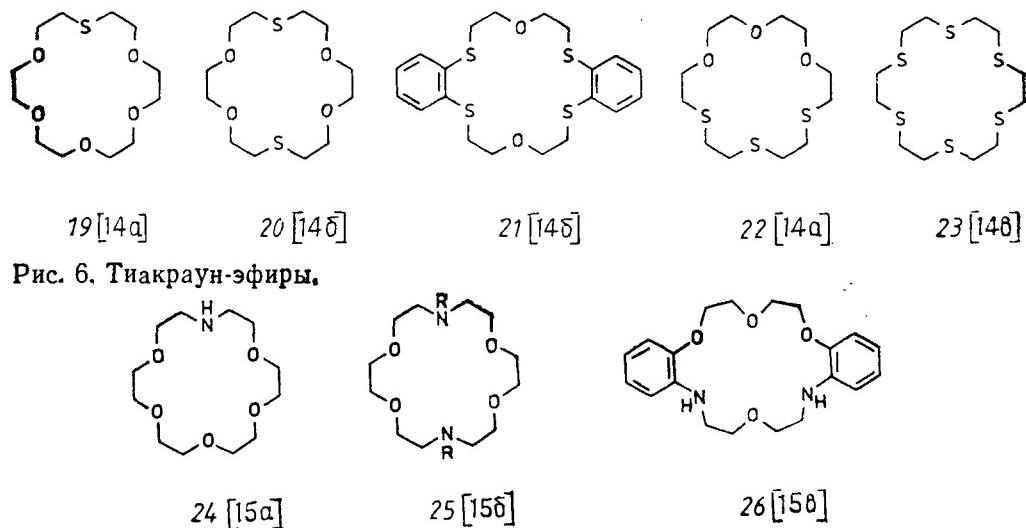


Рис. 6. Тиакраун-эфиры.

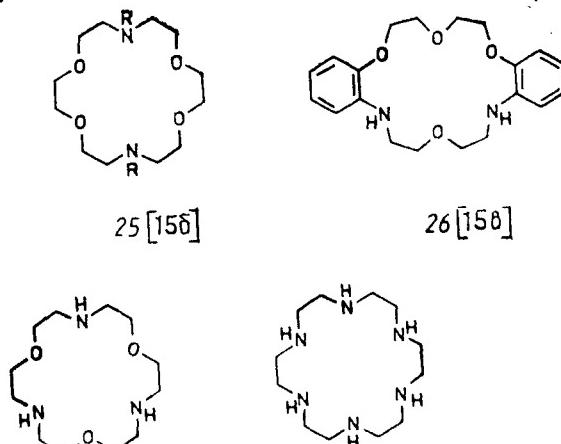


Рис. 7. Азакраун-эфиры.

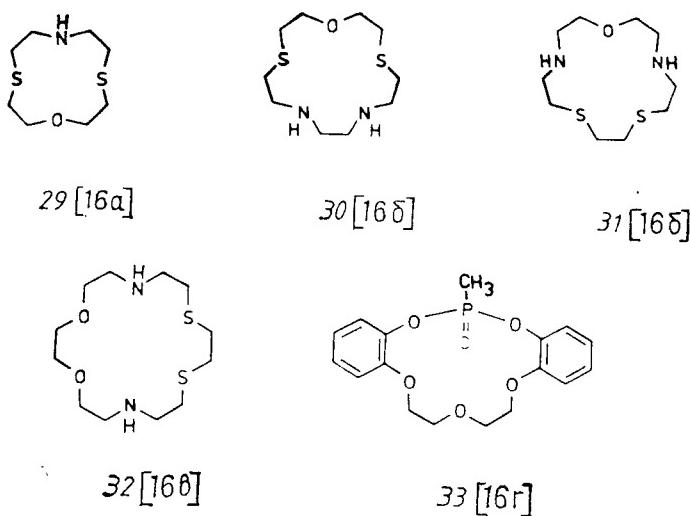
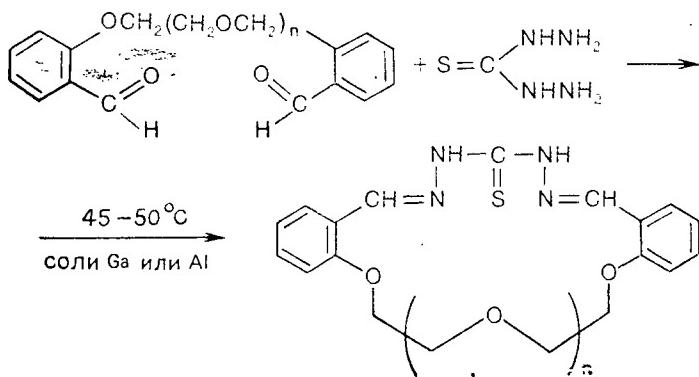


Рис. 8. Коронанды, содержащие атомы азота, фосфора и серы.

е. Коронанды, содержащие атомы кислорода, азота, серы и фосфора (29—33, рис. 8) [16]. При введении атомов азота, а также серы в различные положения исходной структуры (29—32) получают лиганды с особыми свойствами*. Атомы фосфора также введены в циклическую структуру (33).

ж. Гетероароматические коронанды (34—38, рис. 9) [17, 18]. Новая концепция краун-соединений, толчок которой дала

* По реакции



получены макроциклы, содержащие в цикле одновременно "жесткие" и "мягкие" донорные атомы (Попова В. А., Подгорная Н. В., Федорова О. В. — Изв. АН СССР, сер. хим., 1987, с. 618).

Азотсодержащие макроциклы синтезируют исходя из производных никотиновой кислоты [Newkot G., Marstone C., J. Org. Chem., 50, 4238 (1985)]. — Прим. перев.

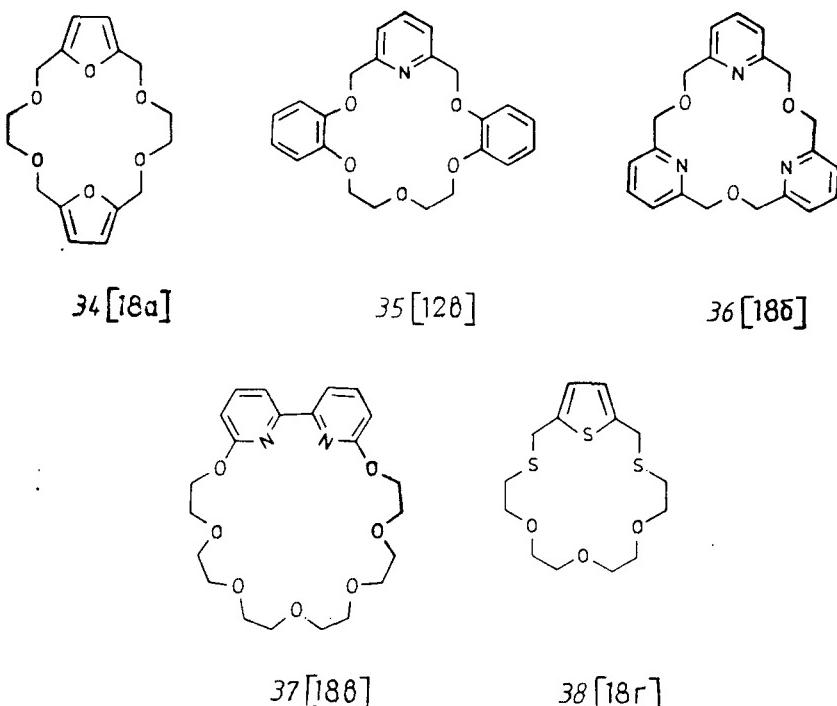


Рис. 9. Коронанды с входящими в цикл гетероароматическими фрагментами.

химия циклофанов, привела к синтезу краун-соединений с гетероциклическим ядром, внедренным в цикл краун-эфира [18г]. Донорный атом гетероцикла (фурана*, пиридина, тиофена) расположен между этиленовыми мостиками, что обеспечивает оптимальную стереохимию донора.

3. *Донорные центры в составе функциональных групп* (рис. 10) [126, 19, 20]. Данная концепция объединяет ужесточение структуры лиганда (например, за счет амидной связи) с наличием легко поляризуемых областей селективной координации, обусловленным присутствием сложноэфирных (39), тиосложноэфирных (40), амидных (41), уретановых (42) и тиомочевинных фрагментов (43).

и. *Многоцентровые краун-соединения ($\{n\}$ коронанды)* (рис. 11) [10, 21]. Эти соединения представляют собой группировки связанных линейно (44, 45), под углом (46), радиально (47) или сферически (48) краун-эфирных и коронандовых циклов («мультипетли»), которые могут действовать совместно.

* Макроциклы, содержащие гетероциклические, например фурановые, фрагменты, получают поликонденсацией 5-гидроксиметил-2-фуранкарбоновой кислоты в присутствии 2-хлоро-1-метилпиридинийиодида [Hirai H., Naibo K., Hamasaki T., Goto M., Koinuma H., Makromol. Chem., 185, 2347 (1984)]. — Прим. перев.

Возможны сочетания краун-эфиров, различающихся по размерам (44) и донорным характеристикам (45).

Хиральные структуры краун-эфиров и коронандов, а также соединения, содержащие липофильные алкильные заместители (межфазные катализаторы) или функциональные группы* (латеральное распознавание), рассмотрены в разд. 5.7, 5.8, 6.2.

3.3. Криптанды (рис. 12)

Введение в классический моноциклический краун-эфир дополнительной олигоэфирной цепи в качестве моста приводит к образованию нового *лиганда бициклического типа* [22]. Первооткрыватель этих соединений Лен назвал их «криптандами» (от греческого χρυπτεω — пещера) для того, чтобы подчеркнуть их особую топологическую структуру [23]. Соответствующие комплексы называются криптатами [26, 2г].

Обычные криптанды (49) [24а, 24б] имеют характерные фрагменты — два атома азота в голове моста, соединенных тремя олигооксацепелями различной длины и с различным числом донорных атомов (рис. 12). Однако недавно описаны некоторые криптанды, не содержащие атомов азота, например 53 [24д]. Синтезированы также серусодержащие аналоги криптандов типа 51 [24в] и соединения с большим числом атомов азота (52) [24г]. Некоторые криптанды выпускаются промышленностью.

Донорные центры можно заменить гетероароматическими кольцами (54 [24е] и 55 [24ж]). Введение дополнительных мостиков позволяет получить сложные трициклические лиганды (56, 57) [24з, 24и]; последний из-за своего трехмерного сферического скелета известен под названием «молекула — футбольный мяч» (soccer ball molecule). Однако соединения, содержащие четыре или большее число циклов, из-за многостадийности синтеза мало доступны [24з].

Для описания бициклических соединений, содержащих атом азота в голове моста, используется простая номенклатура [2г]. Применение этой номенклатуры для моноциклических аналогов некорректно. В ее основе лежит указание числа *мостиков и донорных атомов кислорода* в каждом мостице. Так, название соединения 49а «[1.1.1]криптанд» означает наличие в нем

* Обзоры по свойствам функциональных производных макроциклов:
а) производные сульфокислот см.: *Майзлиш В. Е., Мочалова Н. Л., Снегирева Ф. П., Бородкин В. Ф.* — Изв. вузов, Химия и хим. технол., 1986, 29, с. 3;
б) производные, содержащие фрагмент насыщенного урушиола, см.: *Huang Zaifu, Yu Zongyuan, Shu Jiayou, Иоуцзы хуасюэ (Org. Chem.), 1985, 497.* — Прим. перев.

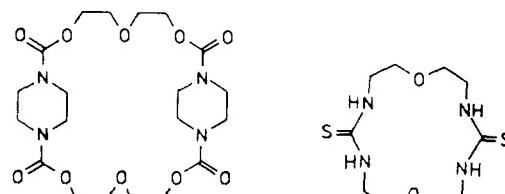
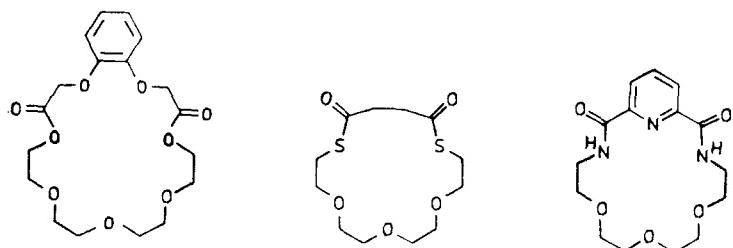


Рис. 10. Коронанды с функциональными группами, входящими в цикл.

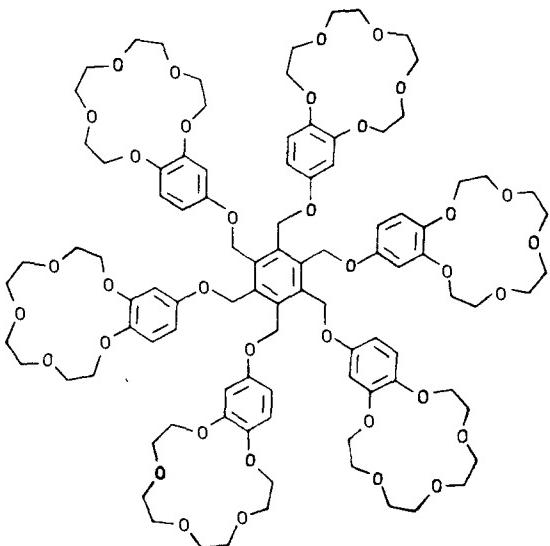
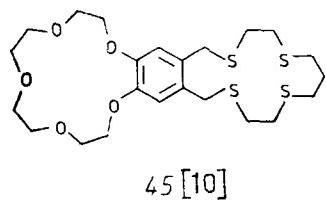
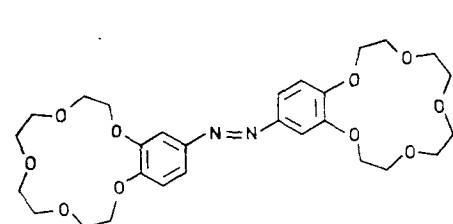
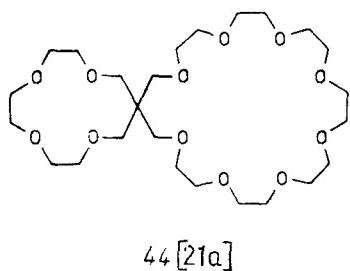
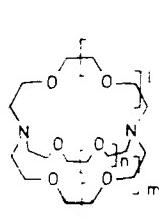
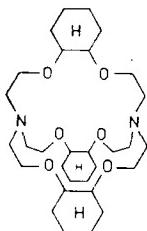


Рис. 11. Многоцентровые краун-соединения.

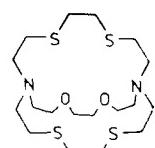
трех мостиков, в каждом из которых находится по одному атому кислорода. Наиболее широко распространенный член семейства криптандов [2.2.2]криптанд (49 σ) содержит три мостика с двумя атомами кислорода в каждом. Обозначение гетерокриптандов 51 и 52 как [2.2ss.2ss] и [3NN.3NN.3NN] с трудом согласуется с номенклатурой, поскольку для соединения 52 положение атомов азота определяется неоднозначно.



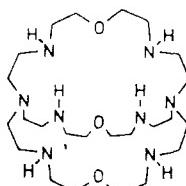
49σ : [11], $l=m=n=0$ [24a]
 δ : [211], $l=1, m=n=0$ [24a]
 θ : [2 21], $l=m=1, n=0$ [24a]
 ϑ : [2.2.2], $l=m=n=1$ [24a]
 ∂ : [3.3.3], $l=m=n=2$ [24a]



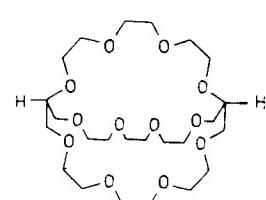
50 [24δ]



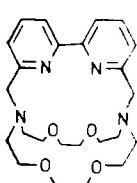
51 [24θ]



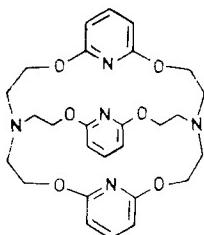
52 [24γ]



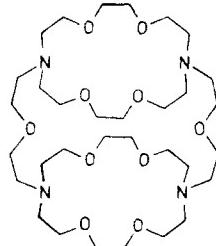
53 [24δ]



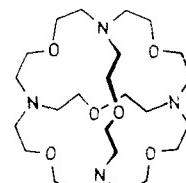
54 [24e]



55 [24ж]



56 [243]



57 [24ц]

Рис. 12. Криптанды сферической (49, 50, 57), эллипсоидной (52, 53) и цилиндрической (56) форм, а также криптанды с различными донорными свойствами (51, 54, 55).

Описанную выше новую систему обозначений и номенклатуру [3], успешно примененную в ряду коронандов (см. разд. 3.1), можно также использовать для любого криптанда, что требует некоторого расширения правил. При этом сначала в угловых скобках указывается старший атом, находящийся

в голове моста, а затем в квадратных скобках указываются индивидуальные мостики, начиная от этого старшего атома. Мост, содержащий наибольшее число донорных атомов, описывается первым. Если в мостиках имеется одинаковое число донорных атомов, первенство описания определяется природой гетероатома, а затем степенью его замещения. Потом последовательно указываются химический символ атома, находящегося во второй голове моста, название класса — *криптанд* и, наконец, общее число донорных атомов, включенных в структуру лиганда. Дополнительные мостики в три- и олигоциклических системах описываются до названия класса в отдельных квадратных скобках с надстрочными индексами, указывающими их положение. В последнем случае оказывается полезным приводить топологическую информацию в фигурных скобках. На основании этих правил 49г называется $\langle N[O_2]_3N\text{-криптанд-8}\rangle$, а соединение 57 — $\{3\}\langle N[ONO]_2[O]N\langle O\rangle^{7,19}\text{-криптанд-10}\rangle$.

3.4. Поданды (открытоцепные аналоги краун-соединений и молекулы-осьминоги; рис. 13—15)

В настоящее время налажено производство простых и дешевых *открытоцепных аналогов краун-соединений* [25]. Хотя сольватирующая и комплексообразующая активность диметиловых эфиров олигоэтиленгликолов, так называемых глимов [например, пентаглима или глима-6 (58)], по отношению к ионам щелочных и щелочноземельных металлов была известна и использовалась гораздо раньше [26], кристаллические комплексы определенного состава этих простых аналогов краун-соединений не были получены [5, 7].

Первым *открытоцепным краун-соединением* с глиноподобной структурой, которое аналогично циклическим прототипам образовывало стехиометрический комплекс с ионами щелочных и щелочноземельных металлов, был бис(хинолин)олигоэфир 59 ($n=2$), выпускавший под названием «криптофикс-5». Характерной чертой этого соединения является наличие двух хинолиновых групп на концах полиэфирной цепи. Данный принцип построения соединений, заключающийся в уменьшении подвижности полиэфирной цепи за счет введения более или менее жестких концевых групп с донорными свойствами, оказался весьма полезным (*принцип концевой группы*) [27б]. Кроме 8-гидроксихинолина в качестве концевых групп обычно используют 2-метоксифенол, 2-нитрофенол и эфир салициловой кислоты (60) [28]. Сама эфирная цепь также может быть сделана менее гибкой путем введения ароматических или гетероароматических фрагментов, подобно тому, как в циклических краун-эфирах (61) [27в]. Недавно синтезирован новый тип поданда,

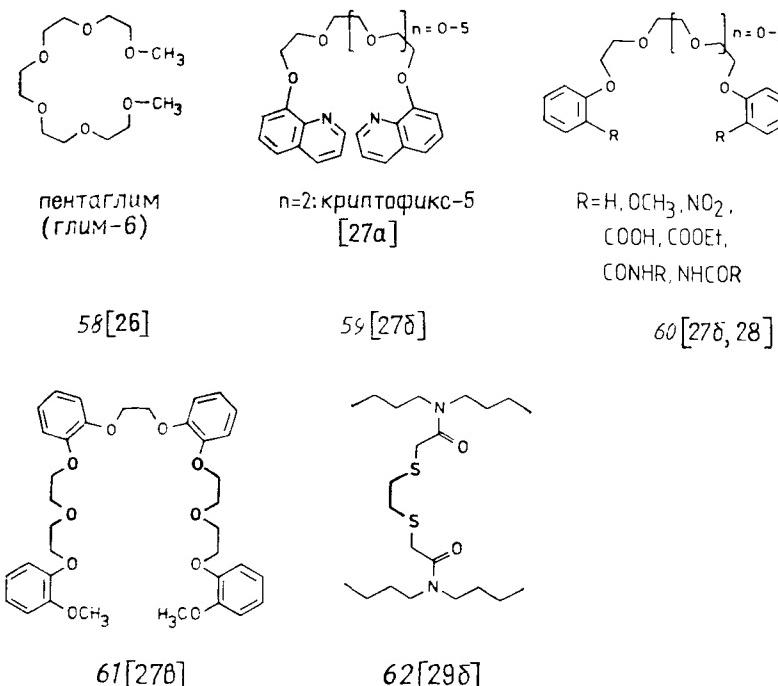


Рис. 13. Поданды (некиклические краунподобные соединения).

построенный исключительно из жестких циклоалкановых сегментов [27г]. Характерной чертой другой группы модифицированных олигоэтиленгликолей является наличие наряду с концевыми алкильными радикалами амидных групп (62) [29].

После обнаружения комплексообразующих свойств открытых краун-соединений принцип донорной концевой группы был применен к криптандам, что привело к созданию три- и тетраразветвленных открытых криптандов [25, 28] (рис. 14).

Кроме 8-гидроксихинолиновой (63) [30а] и 2-метоксифенольной групп (64) [30б] эффективной донорной концевой группой оказался трополоновый фрагмент (например, 66) [30г]. Более жесткая и геометрически более благоприятная структура при атоме азота достигается введением трифениламинного фрагмента (65) [30в]. В качестве центра, к которому присоединяются три цепи, вместо азота был также использован атом углерода [31].

Число комплексообразующих цепей можно далее увеличить, если присоединить их к мультифункциональным фрагментам, таким, как бензольное или триазиновое ядро [31].

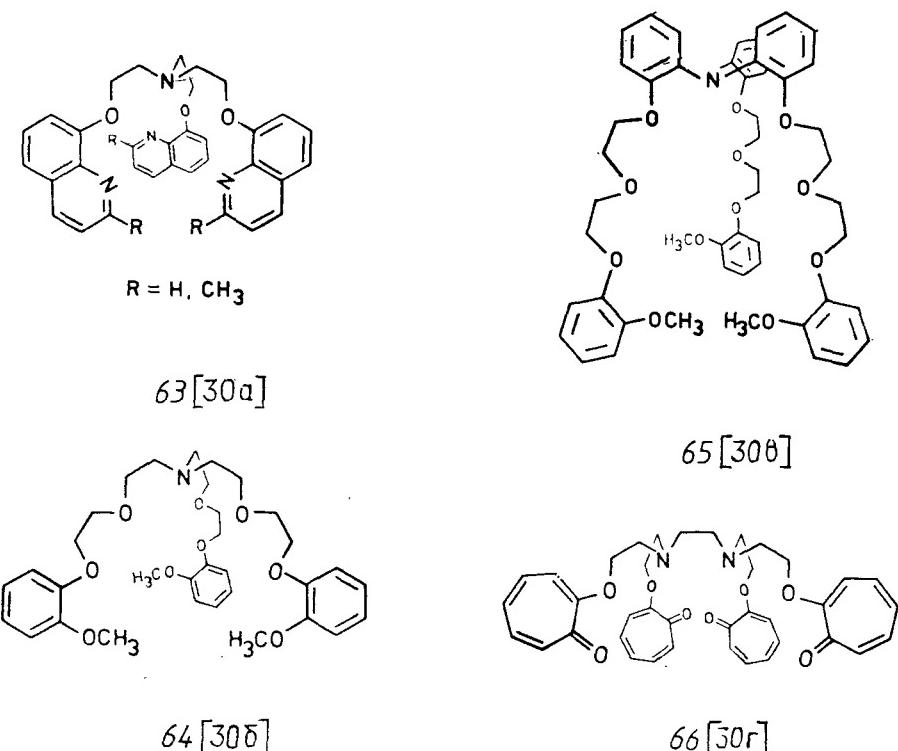


Рис. 14. Открытоцепные криптанды.

(рис. 15). Таким путем, если необходимо, можно синтезировать лиганды с шестью или более «щупальцами» (67—69) [31, 32]. Из-за необычной структуры, напоминающей каракатицу, данный лиганд получил название *молекулы-осьминога*.

В целом под *подандами* понимают все лиганды, обладающие характеристиками открытого олигоэфира или состоящие из цепей с определенным расположением гетероатомов.

По правилам предложенной недавно обобщенной номенклатуры [3] (см. разд. 3.1), число донорноактивных цепей указывается в фигурных скобках, например {3} поданд для соединений 63—65, {4} поданд для соединения 66 и {6} поданд для соединений 67—69. Нумерация начинается со старшего донорного атома в одном из концов цепи (принцип выбора старшего атома описан для коронандов в разд. 3.1). В олигоподандах сначала выделяют главную цепь, содержащую наибольшее число донорных атомов, которую называют согласно обычным правилам, затем описывают боковые цепи. Их описывают по старшинству в следующем порядке: число донорных атомов, тип донорного атома, концевые группы по старшинству (в соответствии с правилом ИЮПАК С-14.1). Надстрочные индексы указывают положение концевых групп по отношению к главной

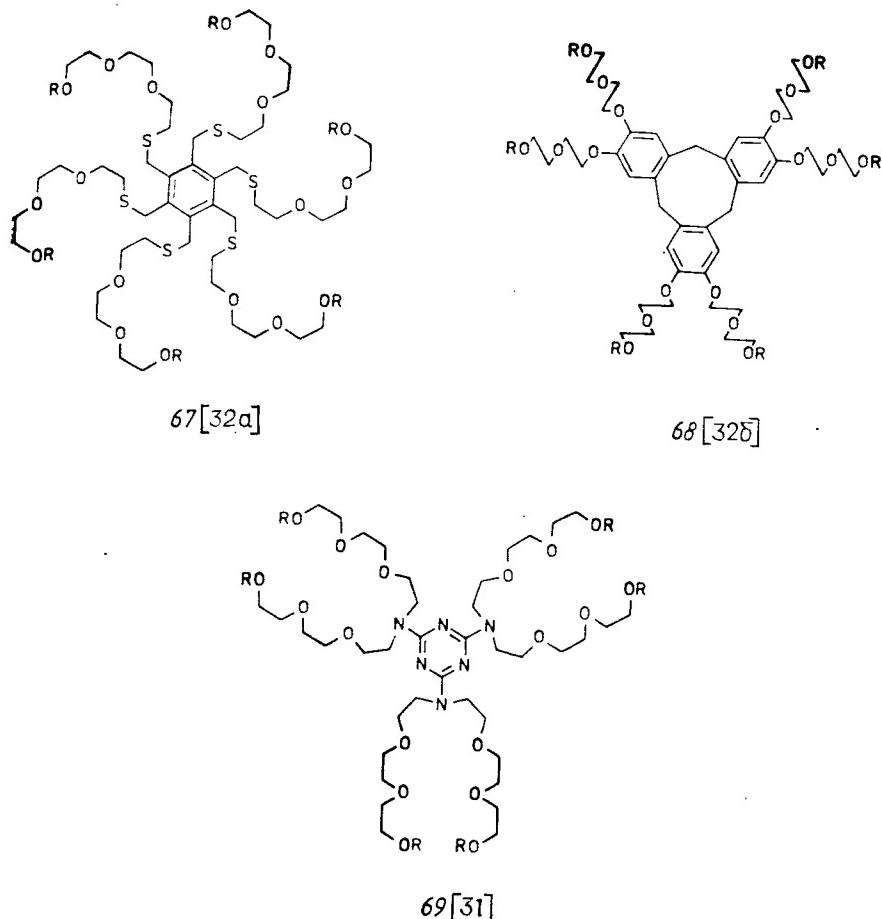


Рис. 15. Молекулы-осьминоги.

цепи. Например, в соответствии с этой номенклатурой соединения 58, 59 ($n=2$), 63 ($R=H$) или 66 будут иметь следующие названия: 1,16-диметил- $\langle O_6\text{-поданд-6}\rangle$, $\langle(8)\text{хинолино}, O_5(8)\text{хинолино-поданд-7}\rangle$, $\{3\}\langle(8)\text{хинолино}, ONO(8)\text{хинолино}\langle^{(4)}O(8)\text{хинолино-поданд-7}\rangle$ и $\{4\}\langle(2)\text{трополено}, ON_2O(2)\text{трополено-}\langle^{(4,7)}O(2)\text{трополено-поданд-10}\rangle$ соответственно. Комплексы этих соединений называются *податами*.

3.5. Подандокоронанды (рис. 16)

Этот относительно новый тип лигандов по своей структуре является промежуточным между коронандами и криптаандами и обладает структурными чертами всех трех классов описанных выше лигандов [3]. Целью синтеза было объединить пре-

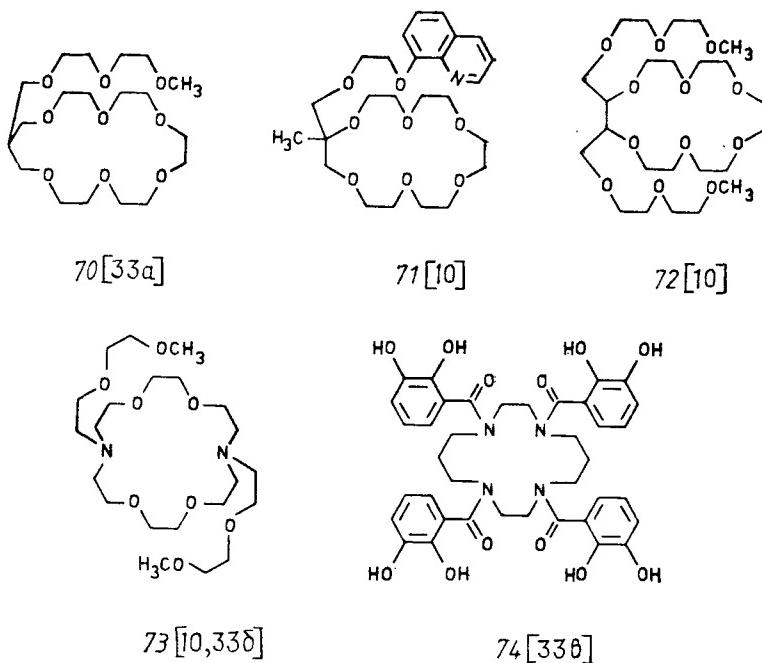


Рис. 16. Подандокоронанды.

имущество каждого из классов [10, 33а] (см. ниже). Характер донорноактивных боковых цепей определяется концевыми группами (70, 71). Именно он определяет, будет ли соединение иметь сферическую криптандоподобную или двумерную коронандоподобную структуру 70—73 [10, 33а]. В остальных случаях боковые группы образуют высокоструктурированные комплексообразующие центры, например цилиндрической формы (74 [33в], см. также рис. 23, в).

3.6. Макроциклические олигокетоны (рис. 17)

Принцип построения циклических олигокетонов («оксокраунов», 75 [34а], 76 [34б]) основан на идее введения донорного центра в функциональную группу (см. разд. 3.2, и). К настоящему времени известно лишь несколько примеров органических нейтральных лигандов данного типа [34]*. Однако установлено, что они обладают комплексообразующими свойствами. При

* К числу производных макроциклических олигокетонов можно отнести и макроциклические полилактамы:

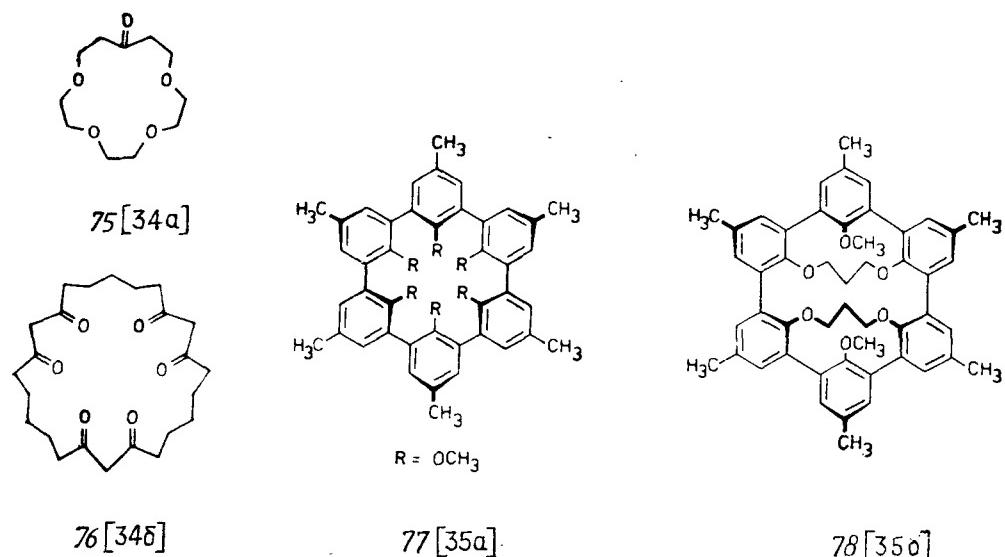
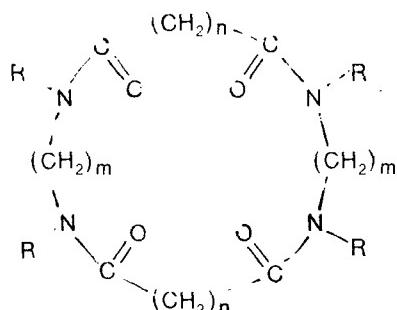


Рис. 17. Макроциклические олигокетоны и сферанды.

переходе от монокетона 75 к гексакетону 76 свойства *краун-эфира* (коронанда) сохраняются, несмотря на отсутствие в молекуле 76 эфиরных атомов кислорода.

3.7. Сферанды (рис. 17)

Недавно полученные соединения 77 и 78 представляют собой новый тип лиганда, называемый сферандом. Эти соединения с жесткой структурой образуют комплексы сферической



- $m=2, n=3, R=Et$, т. пл. 218—221 °C
- $m=2, n=3, R=PhCH_2$, т. пл. 231—234 °C
- $m=2, n=5, R=PhCH_2$, т. пл. 199—201 °C
- $m=2, n=7, R=PhCH_2$, т. пл. 199—204 °C
- $m=3, n=4, R=Et$, т. пл. 127—129 °C
- $m=3, n=6, R=Et$, т. пл. 138—140 °C

[Schwartz E., Gottlieb H., Frolow F., Schanzer B., J. Org. Chem., **50**, 5469 (1985). — Прим. перев.]

формы за счет донорных групп, расположенных внутри кольцевой полости [35]. Эти соединения обладают наиболее жесткой связью донорных центров из всех известных до настоящего времени. Более детально свойства сферандов рассмотрены в данной книге в обзоре Крама и Трублада.

4. Синтез лигандов [36]

4.1. Коронанды

Часто синтез коронандов (путь А, схема 1) идет поразительно гладко, и продукты образуются с высоким выходом даже без использования метода высокого разбавления* [6]. Движущей силой этого синтеза считается катализ катионом, проиллюстрированный на схеме 1 (путь Б). Подобный катализ называется *матричным эффектом* [37]. Он может оказаться эффектив-

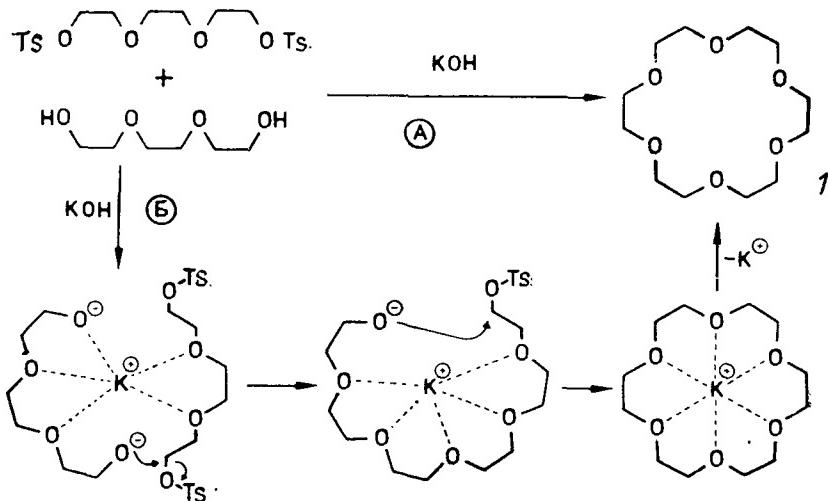


Схема 1. Синтез коронанда 18-краун-6 (I); матричный эффект.

тивным во всех случаях синтеза краун-эфиров из нескольких компонентов с участием катионов. Степень влияния матричного эффекта определяется типом катиона [11а] (см. разд. 5.2.1); в некоторых случаях весьма эффективным оказался ион Cs^+ [38]**. Более подробно эти вопросы рассмотрены в данной книге в обзоре Келлога.

* Метод высокого разбавления используют также для синтеза макrocиклических поликатехолов [Rogers S. J., Ngu Chin Yen, Raymond K., J. Am. Chem. Soc., 107, 4094 (1985)]. — Прим. перев.

** Обзор по синтезу макропициклов, содержащих в качестве донорных центров атомы кислорода, азота и серы, основанному на матричном эффекте катиона цезия, см.: Tani K., Misumi S., Kagaku (Chemistry), 40, 548 (1985). — Прим. перев.

4.2. Криптанды

Синтез криптандов включает большое число стадий и поэтому более трудоемок [1а, 1б] (схема 2). Из-за слабого действия матричного эффекта обычно используют принцип высокого разбавления [24]. Тем не менее недавно разработан одностадийный метод синтеза 49г с хорошим выходом из простых исходных продуктов [39]*.

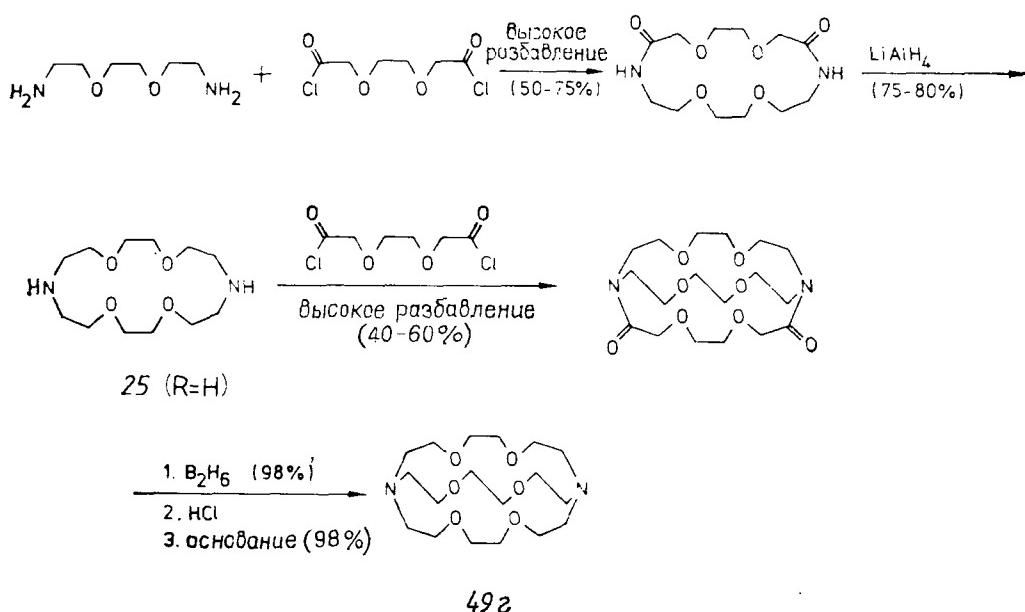


Схема 2. Синтез [2.2.2.]криптанда 49г [24а] (в скобках приведены выходы на каждой стадии).

4.3. Поданды

Синтез подандов осуществляется значительно проще [25] (схема 3). Поскольку циклизации не требуется, реагенты можно брать в избытке. Высокий выход продуктов достигается в результате простых и дешевых стадий. Эта важная черта химии открытоцепных лигандов делает поданды привлекательными с технологической и экономической точек зрения [1н, 40].

* Криптанды можно синтезировать в условиях высокого давления, см.: Pietraszkiewicz M., Salanksi P., Jurczak J., Bull. Pol. Acad. Sci. Chem., 33, 433 (1985); Heterocycles, 23, 547 (1985). — Прим. перев.

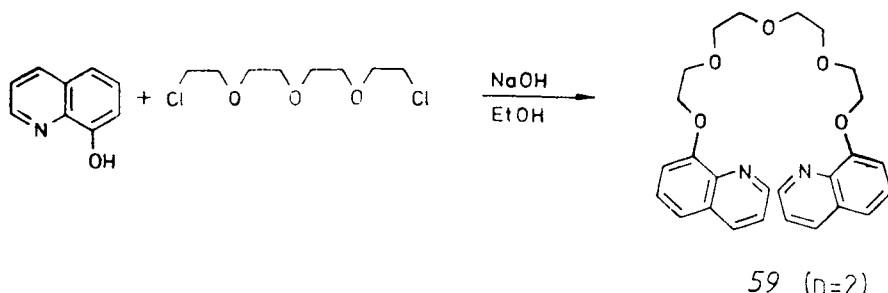


Схема 3. Синтез поданда 59 ($n=2$) [27a].

5. Свойства краун-соединений [41]

5.1. Гидрофильно-липофильный баланс

Краун-эфиры и другие коронанды, криптанды и поданды состоят из ряда липофильных (метиленовые группы, алкильные цепи) и гидрофильных (эфирные атомы кислорода, атомы азота функциональных групп, см. разд. 3) структурных элементов [23, 25, 42]. Поведение этих соединений в гидрофильной среде можно сравнить с поведением капли жира в воде. В липофильной среде, если молекула обладает достаточной гибкостью, поляризация может быть обратной; краун-соединение ведет себя до некоторой степени подобно капле воды в масле. В первом случае образуется *эндолипофильная полость*, во втором — *эндогидрофильная полость* [28].

По-видимому, в первом случае липофильная полость слишком мала, чтобы принять липофильную молекулу гостя, т. е. чтобы лиганд действовал как липофильный рецептор (см. разд. 5.10). В то же время электроотрицательная гидрофильная полость наилучшим образом подходит по размеру для катионов щелочных и щелочноземельных металлов [23].

5.2. Краун-эфиры как рецепторы катионов

5.2.1. Концепция оптимального пространственного соответствия и круговое распознавание

Сравнение размеров гидрофильных полостей различных краун-эфиров и диаметров несольватированных ионов некоторых щелочных и щелочноземельных металлов (табл. 1) показывает, что 12-краун-4 (9) и Li^+ , 15-краун-5 (10) и Na^+ , 18-краун-6 (1) и K^+ хорошо подходят друг к другу [23] (см. матричный эффект, разд. 4.1).

Таблица 1. Сравнение диаметров катиона и полости краун-эфира

Катион	Диаметр катиона, Å	Краун-эфир	Диаметр полости, Å
Li^+	1,36	12-Краун-4 (9)	1,2—1,5
Na^+	1,90	15-Краун-5 (10)	1,7—2,2
K^+	2,66	18-Краун-6(1)	2,6—3,2
Cs^+	3,38	21-Краун-7 (11)	3,4—4,3

Теоретически предсказанные пространственные соотношения для атомов кислорода, ориентированных внутрь полости, полностью согласуются со сферической моделью иона в комплексе 18-краун-6 — K^+ [2д]. Измеренные константы комплексообразования подтверждают превосходное соответствие K^+ размеру полости в 18-краун-6 (*круговое распознавание*) [43].

5.2.2. Кристаллическая структура комплексов [41, 44] (рис. 18)

Для тонкой структуры классических комплексов краун-эфиров типично симметричное копланарное расположение атомов:

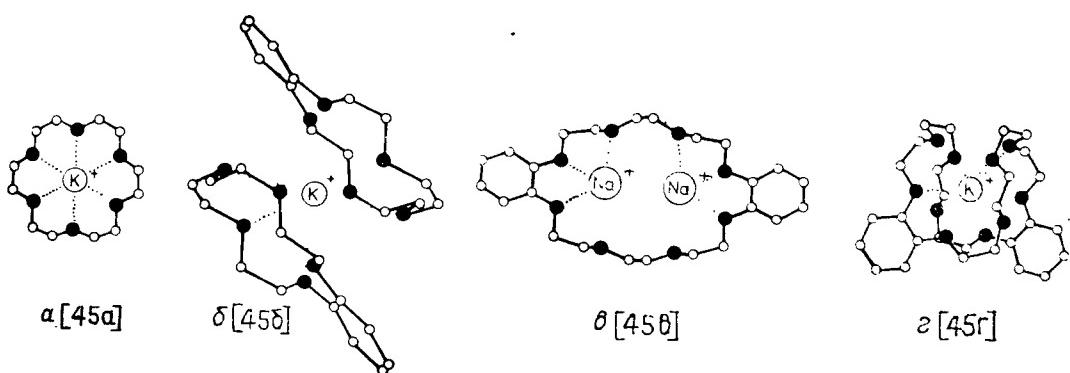


Рис. 18. Типичное расположение катиона и лиганда в кристаллических комплексах краун-эфиров.

кислорода. Эти атомы находятся в контакте с катионом, расположенным в центре полости, как показано на примере комплекса K^+ и 18-краун-6 (рис. 18, а) [45а]. Образование комплекса с катионами, которые в меньшей степени удовлетворяют пространственным требованиям, сопровождается деформацией скелета лиганда или размещением катиона вне плоскости цикла. В случае резкого несоответствия, например когда диаметр катиона значительно больше диаметра полости или наоборот, образуются соответственно *сэндвичевые комплексы* со стехиометрией 2 : 1 (рис. 18, б) [45б], *двухъядерные комплексы* со

стехиометрией 1 : 2 (рис. 18, в) [45в] или кольцеобразные структуры со стехиометрией 1 : 1 (рис. 18, г) [45г].

Следует отметить, что изучение кристаллической структуры комплекса дает ограниченные сведения о возможности образования и устойчивости комплексов краун-эфиров, а также о реальной конформации лигандов комплекса в растворе.

5.2.3. Устойчивость комплексов в растворе [41, 43] (рис. 19)

Степень устойчивости комплексов краун-эфиров выражается константой устойчивости K , которая определяется в соответ-

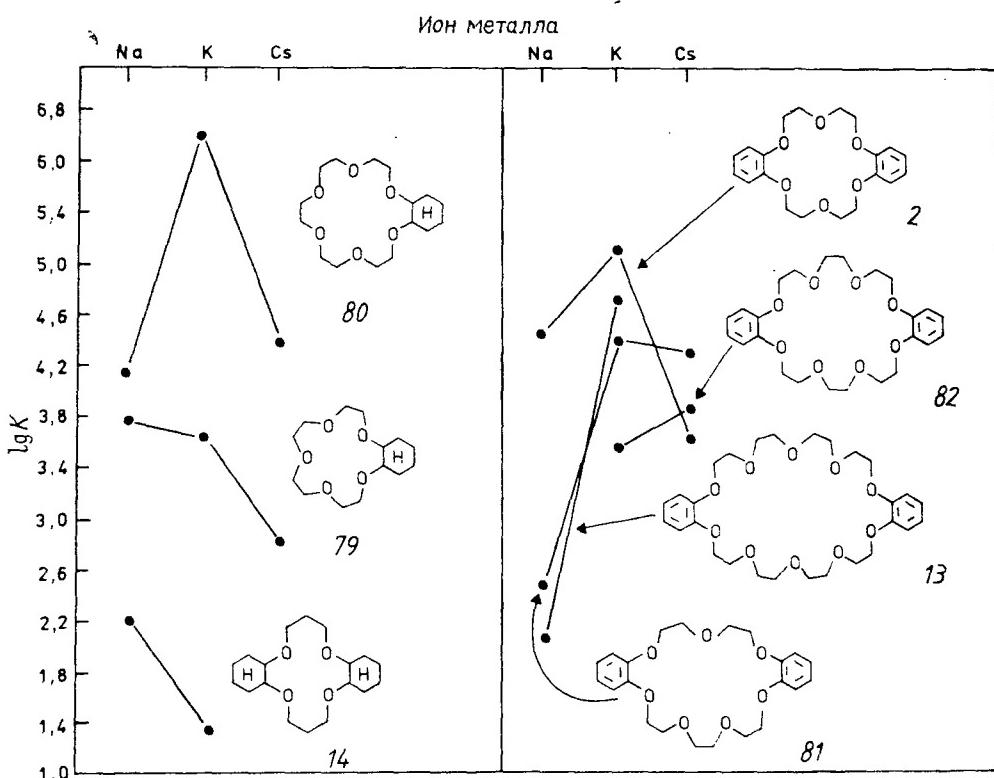


Рис. 19. Константы устойчивости комплексов краун-эфиров с различными катионами в метаноле [43].

вии с законом действия масс для равновесного процесса комплексообразования в определенном растворителе [2к]. На рис. 19 приведены зависимости логарифмов констант устойчивости различных комплексов краун-эфир — ион металла от относительных размеров ионов щелочных металлов, что позволяет установить четкую взаимосвязь отношения размера катиона к размеру полости и константы устойчивости соответствующего комплекса. Так, например, на основании этого рисунка можно

сделать вывод, что комплексы 2 — K^+ , 80 — K^+ , 79 — Na^+ и 82 — Cs^+ обладают высокой устойчивостью.

При более подробном рассмотрении [41, 43] следует принимать во внимание также заряд катиона, подвижность лиганда и другие факторы, которые перечислены в табл. 2.

Таблица 2. Информационный код и хранение информации о краун-соединениях

1. *Топология лиганда:* тип (открытоцепной, циклический, бициклический, ..., полициклический)
состояние связей (скелет молекулы)
связывание атомов
форма (сферическая, эллиптическая и т. д.)
размер
конформация
хиральность
динамика лиганда, гибкость скелета
2. *Тип связей, донорные центры*
химическая природа, электронные свойства (заряд, полярность, поляризуемость, вандерваальсовы силы)
число, форма, размер, расположение
3. *Оболочка лиганда:* толщина оболочки лиганда
внешнее или внутреннее расположение липофильной и гидрофильной частей (эндолипофильный — экзополярофильный или эндополярофильный — экзолипофильный)
4. *Окружение (реакционная среда):* влияние общей и специфической сольватации на закомплексованный и свободный лиганды
5. *Противоион:* катион-анионные взаимодействия (образование ионных пар), влияние среды на катион-анионные взаимодействия

5.2.4. Селективность образования комплексов краун-эфиров [41]

Разделение различных катионов возможно в том случае, если они образуют с лигандами комплексы с различной устойчивостью [23].

Селективность комплексообразования численно выражается как отношение соответствующих IgK разделяемых ионов. Большая величина дроби соответствует высокой селективности, малая — низкой. Если краун-эфир проявляет высокую селективность по отношению к одной группе ионов (например, однакового размера или заряда), а селективность по отношению к другой группе ионов намного ниже (например, ионы с меньшим радиусом), то говорят о *плато селективности* (рис. 19, где 79 низкоселективен по отношению к смеси Na^+ и K^+ и высоко-селективен для смеси K^+ и Cs^+ , а краун-эфир 81 проявляет противоположные свойства).

В остальных случаях, когда краун-эфир позволяет провести четкое отделение всех посторонних ионов, говорят о *пике селективности* (см. 2 и 80 на рис. 19; 80 четко выделяет K^+ из

смеси Na^+ и Cs^+). Между плато селективности и пиком селективности лежит область малоселективных плохоразделяющих катионы лигандов.

В первом приближении можно предположить, что пик селективности предпочтительно проявляют краун-эфиры с пространственно жесткой структурой и хорошо выраженной полостью, а также криптанды (ср. разд. 5.4).

5.3. Коронаты. Концепция переменного донорного центра

Помимо геометрии полости (стереохимии лигандов) наиболее важный вклад в селективность комплексообразования вносит природа донорных центров [23, 41, 43]. Например, как показано на рис. 6, введение в молекулу «мягких» атомов серы благоприятствует комплексообразованию с «мягкими» ионами переходных металлов, например Ag^+ , и одновременно затрудняет образование комплексов с «жесткими» ионами щелочных металлов (см. величины K в табл. 3) [46, 46б]. Атом

Таблица 3. Величины $\lg K$ комплексов K^+ и Ag^+ с 18-краун-6 и некоторыми серу- и азотсодержащими коронандами

Катион металла	Лиганд			
	1	20	24	25
$\text{K}^+ \text{a}$	6,10	1,15	3,90	2,04
$\text{Ag}^+ \text{b}$	1,60	4,34	3,30	7,80

^a В метаноле.
^b В воде.

азота в качестве донорного центра играет промежуточную роль, благоприятствуя комплексообразованию с ионами переходных металлов (Ag^+), но без одновременного резкого снижения способности к комплексообразованию с ионами щелочных металлов (табл. 3) [46а]. Кроме того, атом азота в составе пиридинового фрагмента (см. рис. 9), по-видимому, более склонен к образованию комплексов с Na^+ , чем с K^+ [18г, 46в]. Карабо-

нильные группы сложных эфиров и амидов (см. рис. 10) проявляют сродство к ионам щелочноземельных металлов, что согласуется с более высоким электростатическим взаимодействием с этими ионами (Ca^{2+} , Sr^{2+}) [46, 46г].

Циклический 24-членный гексакетон 76 (рис. 17) представляет собой специфический реагент, образующий комплекс с уранил-катионами [34б]. Введение в макроцикл атомов фосфора или мышьяка, что до настоящего времени было сделано лишь в нескольких случаях [16г, 16д], открывает новые возможности управления селективностью комплексообразования при помощи донорного центра.

5.4. Образование комплексов с криптандами, крипратный эффект и сферическое распознавание (структурные формулы см. рис. 12)

Гидрофильная сферическая внутренняя полость макроби- или макротрициклических лигандов (см. рис. 12, соединения 49, 50, 57) имеет форму, особенно хорошо приспособленную к размещению шарообразного катиона [1д, 23]. Благодаря этому криптанды подобного типа являются гораздо лучшими акцепторами сферических катионов, чем краун-эфиры или коронанды (*сферическое распознавание*) [47]. Изменение длины оксиэтильных мостиков в бициклических системах приводит к постепенному изменению размера полости (см. 49 α —49 δ), что, учитывая принцип оптимального пространственного соответствия, сильно влияет на устойчивость комплексов с катионами различной величины (*селективность, определяемая размером*) [47]. Так, криптанды [2.1.1] (49б), [2.2.1] (49в) и [2.2.2] (49г) образуют комплексы с Li^+ , Na^+ и K^+ соответственно.

Макротрициклическая молекула «футбольный мяч» 57, имеющая полость диаметром около 3,4 Å с десятью связывающими центрами, обладает идеальной геометрией для образования комплексов со сферическими катионами [24и]. Четыре атома азота расположены в вершинах тетраэдра, а шесть атомов кислорода — в вершинах октаэдра. Данный лиганд является оптимальным для размещения в нем иона цезия (диаметр 3,38 Å). В результате комплекс Cs^+ с 57 обладает наибольшей устойчивостью из всех известных до настоящего времени ($\lg K = 3,4$, вода, 25 °C).

Ионы, соответствующие по размеру трехмерным полостям, экранированы от внешней среды оболочкой лиганда, т. е. они как бы скрыты в полости молекулы-хозяина. Отсюда и происходит название — «крипраты» [2г] (см. кристаллографическую структуру комплекса [2.2.2] криптанда с Rb^+ на рис. 20) [48].

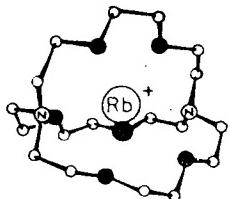


Рис. 20. Кристаллическая структура комплекса RbSCN с [2.2.2]криптандом; катион рубидия полностью окружен криптандом [48].

проявляющийся в коронандах [47а].

Поскольку в случае бициклических и тем более трициклических структур сопротивление сжатию или расширению внутренней полости намного больше, чем в случае менее жестких молекул, то при комплексообразовании с соответствующими по размеру катионами наблюдаются резкие пики селективности [47]. Лишь в случае более гибких бициклических полостей большого размера (например, 49δ) имеет место плато селективности. Тем не менее почти для любой пары ионов щелочной — щелочноземельный металл можно найти криптанд, более селективный, чем известные ранее лиганда.

5.5. Поданты

Поданты, представляющие собой нейтральные открытоцепленные лиганды (см. рис. 13—15), обычно не обладают заранее сформированной внутренней полостью, способной принять катион [25, 28]. Однако при комплексообразовании они могут образовывать сложные структуры, аналогичные краунам (рис. 21, а) [49б] или криптандам (рис. 21, в) [49г]. Поданты, имеющие на концах достаточно длинных основных цепей функциональные группы и донорные центры (59—61), способны окружать катионы совершенно уникальным образом (рис. 21, б) [49в].

Более подробно комплексообразование с участием ациклических лигантов рассмотрено в данной книге в обзоре Хильгенфельда и Зэнгера. Разнообразие способов, какими поданты, не имея опоры как циклические коронанды или олигоциклические криптанды, могут закручиваться или изгибаться вокруг данного катиона, просто удивительно [25, 28, 49а]. Весь скелет лиганда удерживается в конформации подата лишь за счет взаимодействий донорных атомов с катионом. Это приводит

Трехмерная оболочка резко повышает устойчивость комплексов. Так, константа устойчивости комплекса [2.2.2]криптанда с K^+ на пять порядков выше, чем та же константа комплекса K^+ с соответствующим моноциклическим коронандом (см. рис. 7, 25, $\text{R}=\text{CH}_3$) и примерно на четыре порядка превышает константу устойчивости комплекса K^+ с природным ионофором — валиномицином [41]. Данный пример иллюстрирует так называемый «криптоватый (макробициклический)» эффект, превосходящий по силе на 3—5 порядков аналогичный «макроциклический» эффект,

к снижению энтропии, в результате уменьшается устойчивость комплекса [41]. Вследствие этого податы обычно менее устойчивы, чем коронаты и тем более криптаты, которые стабилизируются за счет «макроциклического» и «крипратного» эффектов соответственно. Так, в случае растворов податов в метаноле величина K обычно имеет порядок 10^2 — 10^4 , для коронатов — 10^4 — 10^5 и для крипратов — 10^6 — 10^8 .

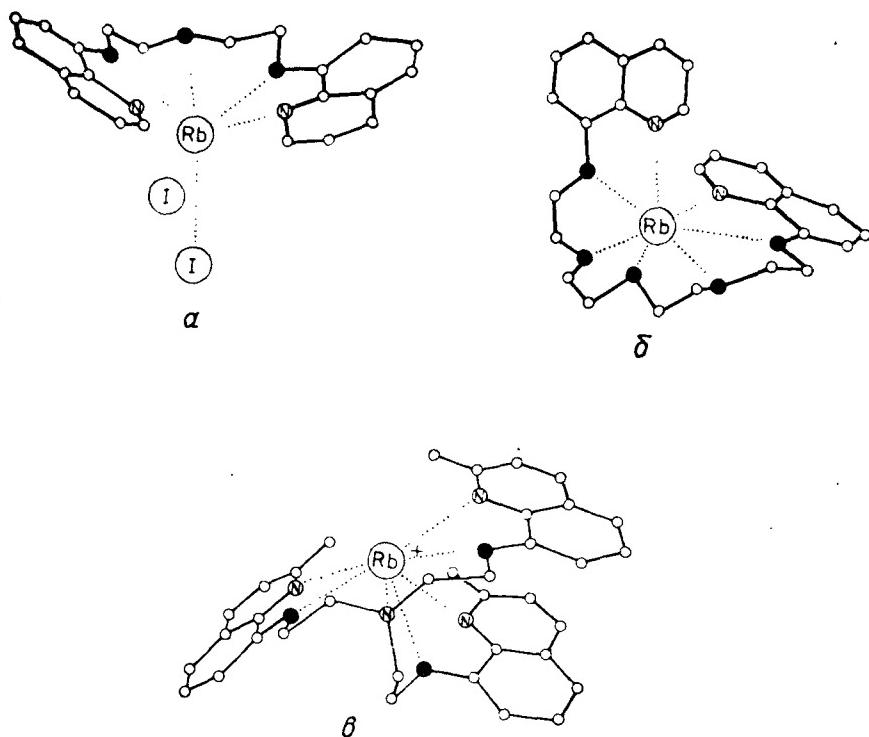


Рис. 21. Структура некоторых комплексов подандов с RbI .
а — 59 ($n=0$) [49б]; б — 59 ($n=2$) [49в]; в — 63 ($R=\text{CH}_3$) [49г] как лиганды.

В соответствии с принципом, определяющим, что высокая устойчивость комплекса не означает одновременно большой селективности при комплексообразовании, поданды проявляют селективность к различным катионам. Эта селективность определяется такими специфическими чертами лиганда, как природа и число донорных центров, жесткость цепи лиганда и особенно тип концевых групп [46в, 50]. На рис. 22 показано влияние концевой группы цепи лиганда. При последовательном замещении не обладающих донорной активностью фенильных групп в 83 на 8-хинольные остатки с высокой донорной активностью (84, 59) устойчивость комплексов резко возрастает. Однако при этом резко падает селективность к иону калия по сравнению с фоновыми ионами другого размера.

Эти данные показывают также, что изменение размера полости, образованной открытоцепным лигандом, невозможно без одновременного весьма значительного изменения устойчивости образующихся комплексов. Так же как у аналогов — криптандов, влияние размера полости наиболее ярко выражено в случае триподандов псевдокриптандного типа [30в, 30г] (см. 63—65). Селективные поданды нашли практическое применение в ион-селективных мембранных электродах [1 з]. В этих случаях предпочтительно применение липофильных соединений, по-

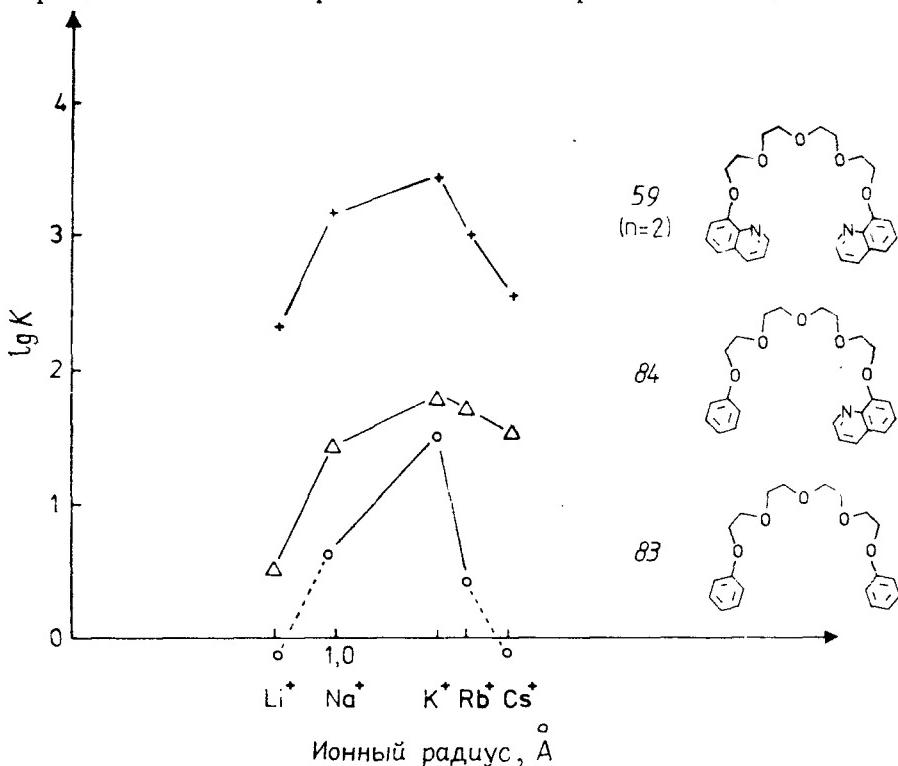


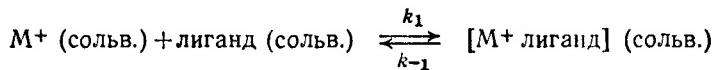
Рис. 22. Зависимость констант устойчивости катионных комплексов подандов от радиуса катиона [50]. Последовательное замещение неэффективных фенильных групп более мощными 8-хиолильными концевыми группами.

добных 62 [29]. В то же время поданды представляют большой интерес и для биологических исследований [46в, 50], что обусловлено присущей им быстротой протекания процессов комплексообразования.

5.6. Кинетика комплексообразования с нейтральными лигандами

Устойчивость и селективность комплексов краун-эфиров трудно объяснить без рассмотрения кинетики процесса комплексообразования, «динамической устойчивости» комплексов [41, 51а].

Изучение кинетики, т. е. динамического равновесия процессов образования и распада комплекса в системе лиганд, катион и растворитель, позволяет установить время жизни комплекса [4ж]:



Таким образом, константа устойчивости комплекса краун-эфира равна отношению констант скоростей прямой и обратной реакций: $K = k_1/k_{-1}$. Связывание ионов металла в растворе в комплекс, как правило, протекает быстро. Однако образование комплекса не является мгновенной одностадийной реакцией между лигандом и катионом [4ж]. В процессе комплексообразования обычно участвуют одна или несколько молекул растворителя из внутренней координационной сферы иона металла, а также возможны конформационные перегруппировки лиганда, особенно полидентатного.

Большой скорости обмена способствуют малая энергия сolvатации катиона, конформационная гибкость лиганда и не очень большая устойчивость комплекса [41]. Так, самые стабильные комплексы — криптаты — ведут себя как *рецепторы катионов*, очень медленно отщепляя катион [51б]. В то же время поданды с гибкой структурой, для которых реакция обмена идет быстро, можно назвать *переносчиками катионов* [46в, 50]. В зависимости от структуры коронанды могут быть как рецепторами, так и переносчиками катионов [51в].

5.7. Образование комплексов с молекулярными катионами и их распознавание

Для распознавания молекулы необходимо, чтобы лиганд (рецептор молекулы) мог выбрать определенный субстрат из смеси частиц и связать его в комплекс [11, 41, 52]. Связывание может осуществляться за счет всех видов межмолекулярных взаимодействий, причем для катионов наиболее важным является электростатическое (см. распознавание ионов металлов), но в нем также участвуют водородные связи, вандерваальсовы силы, силы отталкивания на близком расстоянии и т. д. [42]. Успешное связывание рецептора с субстратом ведет к образованию ансамбля двух или более молекул, который называется *супермолекулой* [52а]. Селективность рецептора по отношению к различным субстратам и характеристики взаимодействия определяются строением данного рецептора. Для получения высокой селективности желательно, чтобы субстрат и рецептор взаимно дополняли друг друга по структуре и характеристикам взаимодействий [23].

Например, простейший молекулярный катион, ион аммония, мало отличается по размеру от иона калия. Однако между ними существует заметное различие в распределении заряда: у иона калия — сферическое, у иона аммония — тетраэдрическое. Наличие тетраэдрически расположенных атомов азота делает криптанд 57 (рис. 12) оптимальным по топологии рецептором для иона аммония (*тетраэдрическое распознавание*) (рис. 23, б) [47, 52]. Ион NH_4^+ удерживается во внутренней полости криптанда 57 за счет тетраэдрически расположенных водородных связей $\text{H}_3\text{N}^+ - \text{H} \cdots \text{N}$. Дополнительная стабилизация обусловлена электростатическими взаимодействиями и водородной связью $\text{O} - \text{NH}_4^+$. Данная структура была подтверждена

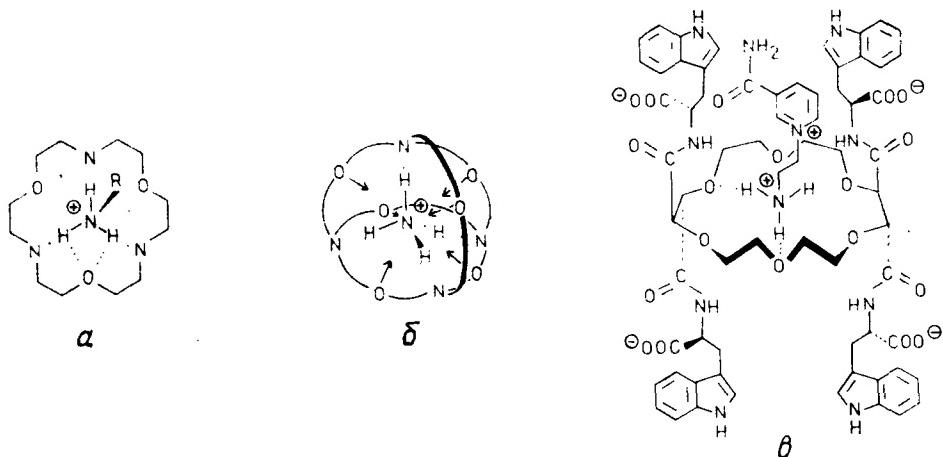


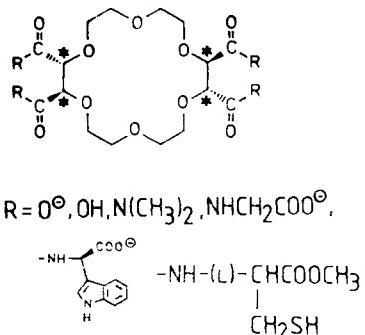
Рис. 23. Взаимодействие рецептор — субстрат некоторых ионов замещенного аммония с лигандами-хозяевами.

α — тригональное распознавание; *β* — тетрагональное распознавание [47, 52]; *γ* — фиксация дикатиона при помощи латеральной координации [52a].

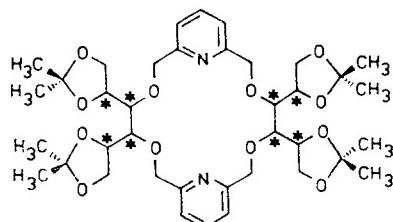
рентгеноструктурным анализом [53]. Другими особенностями этого криптата являются высокая устойчивость комплекса, малая скорость обмена катиона и сдвиг эффективной величины pK_a связанного в комплекс иона аммония до 14 [52a].

Вследствие стерических затруднений катион первичного аммониевого иона не может разместиться во внутренней полости криптанда 57. В соответствии с концепцией «ключ — замок» основной характеристикой рецептора первичного аммониевого катиона должно являться симметричное тригональное расположение связывающих центров NH . Этому требованию отвечает коронанд 27 (рис. 7) (*тригональное распознавание*, рис. 23, *α*) [156]. Если рецептор 27 способен отличать первичные аммониевые ионы от более замещенных ионов за счет *центрального распознавания (отбора)*, то в подандокоронандах

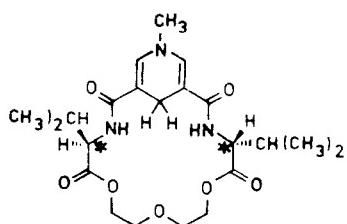
85 (рис. 24) имеет место *латеральный отбор*, позволяющий им с помощью электростатических гидрофобных взаимодействий и переноса заряда распознавать первичные аммониевые ионы, различающиеся по природе органических радикалов (рис. 23, в) [52а].



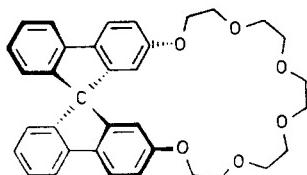
85 [52]



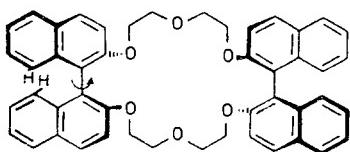
86 [56б]



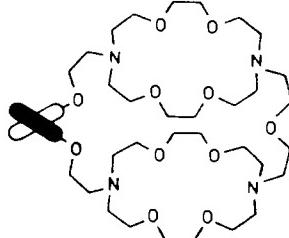
87 [56г]



88 [55г]



89 [56д]



90 [56е]

Рис. 24. Типичные структуры хирально селективных лигандов — коронандов и криптандов.

Для образования комплекса с плоскими ионами гуанидиния и имидазолия требуется цикл большего размера (*круговое распознавание*) [54а]. Другой интересный принцип [54б] осуществления селективного связывания ионов аммония основан на

различиях расстояний между зарядами и реализуется при использовании в качестве рецепторов многоцентровых коронандов (см. рис. 11) или биядерных криптандных систем, например типа 56 (см. рис. 12 и разд. 5.9).

5.8. Хиральные краун-соединения и хиральное распознавание (рис. 24, 25)

Для того чтобы иметь возможность распознать хирального гостя, лиганд-хозяин должен удовлетворять по крайней мере двум условиям: 1) в качестве краун-соединения он должен обладать полостью для образования комплекса; 2) эта полость должна иметь тонкую структуру за счет наличия в ней

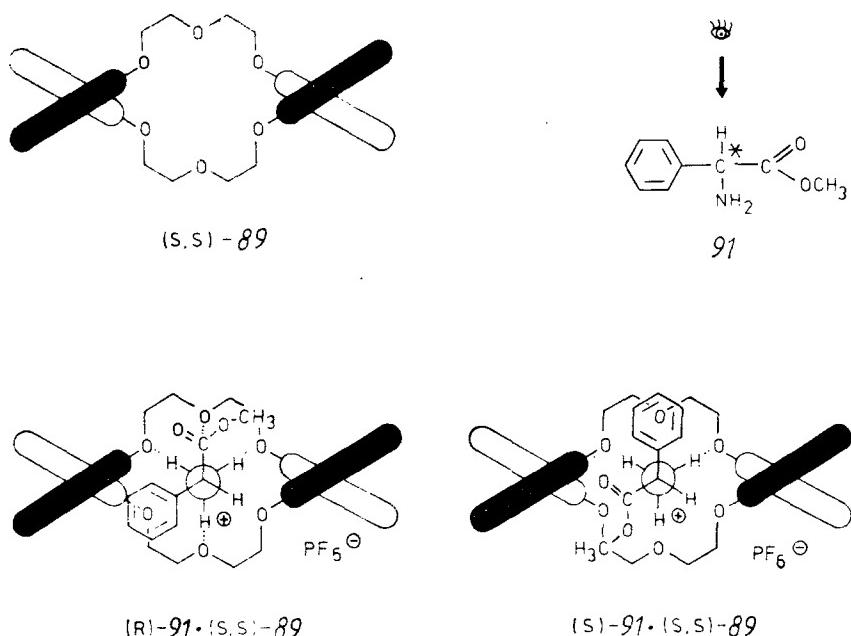


Рис. 25. Иллюстрация хирального распознавания при взаимодействии гость — хозяин [52б], где хозяин — (S,S)-89, а гость — (R)-91 или (S)-91.

хиральных барьеров. Иными словами, должна быть возможность для такого *диастереомерного* взаимодействия хозяин — гость, чтобы из двух энантиомерных молекул-гостей только одна могла вступить в особенно тесное энергетически благоприятное взаимодействие с хозяином (*хиральное распознавание*) [11, 41, 42, 55].

Кроме асимметрических центров, присутствующих, например, в сахараах [55д] (85 [52, 56а, 56б], 86 [56в]) или аминокислотах (87) [56г], особенно полезным для хирального распознавания оказался так называемый «бинафтильный шарнир»

(89 [56д], 90 [56е]) (рис. 24) [42, 56а—56в]. При помощи оптически чистого лиганда 89 возможно тщательное энантиомерное разделение рацемических солей аммония [57а] (т. е. протонированных эфиров аминокислот 91, рис. 25). Подобное разделение основано на различной устойчивости комплексов, показанных на рис. 25, т. е. сочетаний (S,S)-89 с ионом гостя (R)-91 или (S)-91. Энантиомер (R)-91 удерживается в полости хозяина за счет сильного «четырехточечного» взаимодействия, в то время как пространственное соответствие (S)-91 и (S,S)-89 хуже, и наблюдается более слабое «трехточечное» взаимодействие. Подробнее этот вопрос обсуждается в данной книге в обзоре Крама и Трублада.

С помощью 87 удалось провести стереодифференцирующее восстановление карбонильных соединений с высокими выходами энантиомера [56г]. При энантиселективном гидролизе тиоэфиров [56б] использовался гистидинилзамещенный 85, проявляющий как центральную, так и угловую хиральность. Спиробисфлуоренкраун-эфир 88 является хирально селективным межфазным переносчиком оптически активных солей аммония через липофильную мембрану [55г].

На этой основе был сделан существенный шаг на пути к реализации моделей ферментов [55] (см. обзор Келлога в настоящей книге).

5.9. Многоцентровые рецепторы, каскадное комплексообразование и комплексы ионных пар

Макроциклические и открытоцепные лиганды с двумя или более раздельными центрами — рецепторами ионов металлов имеют все необходимое для образования би- или полиядерных комплексов включения [21, 28, 52а, 58]. В зависимости от того, симметрична ли их структура (т. е. содержит ли она эквивалентные или неэквивалентные связывающие фрагменты), эти лиганды могут предпочтительно связываться как с одинаковыми, так и с различными субстратами, образуя при этом *гомоядерные* или *гетероядерные* комплексы. Из известных до настоящего времени топологически различных структур (см. рис. 11, 12 и 15) наиболее детально были исследованы криптанды типа 52 [24г] и 56 [24з]. Первый из них состоит из двух коаксиально расположенных фрагментов — «треножников», которые соединены тремя мостиками, образующими эллипсоидальную полость. Второй представляет собой два расположенных друг против друга макроциклических фрагмента, образующих цилиндрическую полость. Обе системы легко связывают два одинаковых иона металла (переходного или щелочного), которые размещаются на полюсах эллипсоида или на верхней и нижней плоскостях цилиндра соответственно [59].

При использовании 56 был получен также гетерометаллический крипват ($\text{Ag}^+/\text{Pb}^{2+}$) [59а]. Расстояние между связанными катионами однозначно зависит от длины мостиков, соединяющих фрагменты. Это открывает новые пути исследования *cation-cationных взаимодействий* на близких расстояниях (магнитное взаимодействие, электронный перенос, изменение окислительно-восстановительных потенциалов и т. д.) [58]. При большем расстоянии между катионами возрастает роль расположенной между ними центральной полости, и становится возможным включение в комплекс дополнительных субстратов посредством связывания их с двумя катионами. Такой процесс двойной селекции, включающий селекцию катиона рецепторными центрами лиганда и последующую селекцию субстрата, ведущую роль в которой играют природа и расположение связанных катионов, носит название *каскадного комплексообразования* (рис. 26).

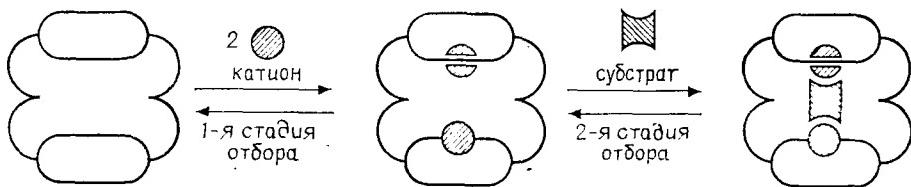


Рис. 26. Схема последовательного образования каскадного комплекса с цилиндрическим трициклическим криптандом типа 56 [58].

Доказательством протекания подобного процесса служат изменения в электронных спектрах биядерных комплексов, происходящие при прибавлении к ним H_2O , CN^- и N_3^- [24г]. Окисление бискомплекса 52 с Co^{2+} приводит к образованию мостиковой μ -пероксо- μ -оксиформы [58]. Размер наиболее интересного фрагмента, имидазольной группы, слишком велик для того, чтобы она могла внедриться в бициклическую систему, но эта группа образует аналогичные комплексы каскадного типа с соответствующими моноциклами [59в]. Принцип каскадного комплексообразования также применим к хирально селективной экстракции аниона миндальной кислоты с использованием в качестве оптически активного переносчика ионной пары криптанда 90 [59г].

Таким образом, политопные рецепторы открывают путь к таким формам взаимодействия молекул, которые можно назвать *кооперативностью, аллостерисом и регулированием*.

Другой интересный аспект проблемы — это внутренний обмен катиона между двумя макроциклами в монокомплексах криптандов типа 56, который напоминает элементарные процессы скачкообразного переноса, возможно протекающие в биологических катионных каналах [59д].

5.10. Рецепторы анионов и комплексы с нейтральными молекулами (рис. 27)

При протонировании соответствующих катапинандов [60а, 60б] и криптандов [24и, 60в, 60г] образуются полости, в которых могут размещаться анионы (рис. 27). Описаны криптандные системы, селективные к галогенид-, азид- и подобным анионам [28, 52]; эти лиганды рассмотрены в данной книге в обзоре Фёгтле, Сигера и Мюллера.

Недавно было показано, что не только катионы, но и *незаряженные органические молекулы* могут образовывать комплексы с краун-соединениями [11, 41, 61]. В частности, молекулами-гостями, образующими комплексы стехиометрического со-

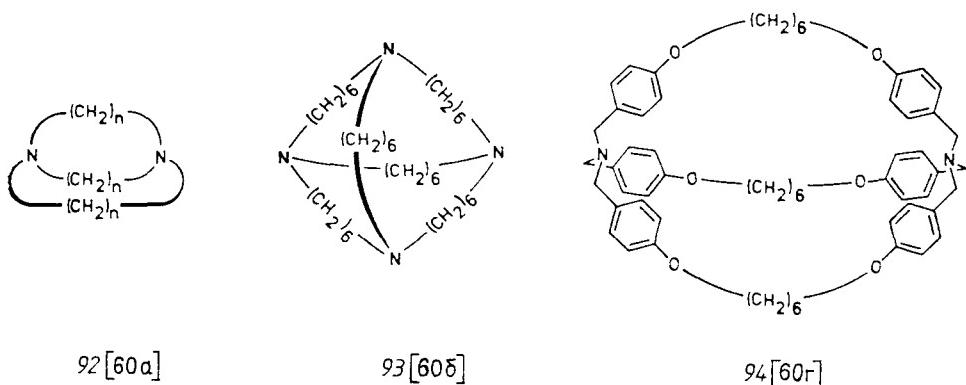


Рис. 27. Сферические и эллипсоидальные полости, способные к включению анионов (после протонирования).

става, являются соединения, обладающие NH-, OH- и CH-кислотностью, такие, как мочевина [62а], гидразины [62б], амиды [61, 62в], производные малоновой кислоты [62г], ацетонитрил [61, 62д], нитрометан [62г] и т. д. [62е]. Очевидно, что краун-эфиры могут образовывать комплексы с нейтральными молекулами не только путем включения гостя в кристаллическую решетку в виде клатрата за счет водородных связей [63].

Обзор полученных к настоящему времени результатов приведен в данной книге в обзоре Фёгтле, Сигера и Мюллера.

6. Применение краун-соединений

6.1. Липофилизация и межфазный перенос ионов* [1е, 1н, 64]

В результате образования комплекса с краун-соединениями относительно небольшой ион щелочного или щелочноземельно-

* В последнее время сильно расширилась область применения краун-эфиров и других макроциклов в качестве катализаторов межфазного переноса

го металла превращается в объемистый органический катион, который в общем гораздо более растворим в органической фазе [65] (рис. 27, см. также разд. 5.1). При этом происходит солюбилизация неорганических солей в органических малополярных растворителях (межфазный перенос твердая фаза — жидкость).

Точно так же при использовании двухфазной системы вода — органический растворитель происходит увеличение содержания соли в органической фазе (межфазный катализ в системе жидкость — жидкость, экстракция ионных пар). Растворимость комплекса краун-эфира с катионом в органической фазе обусловлена не только устойчивостью комплекса, но также высокой липофильностью скелета лиганда. Поэтому типичные краун-эфирные катализаторы межфазного переноса имеют циклогексановые циклы или боковые алкильные цепи для увеличения липофильности [1н].

Большое влияние оказывает также липофильность противоиона [65]. Для анионов с сильно локализованным отрицательным зарядом солюбилизация может быть затруднена. Так, соли, содержащие такие малополяризуемые («жесткие») анионы, как фторид или гидроксид, практически не удается растворить в малополярных органических растворителях, подобных бензолу, даже при использовании таких высоколипофильных и образующих прочные комплексы лигандов, как криптанд 50 (рис. 12).

6.2. Эффекты агрегации ионов и образования ионных пар

Ионные структуры существуют в различных формах, начиная от отдельных сольватированных ионов (*I*), ионных пар, разделенных растворителем (*II*), рыхлых и тесных ионных пар (*III*) и кончая контактными ионными парами (*IV*) или сложными агрегатами, состоящими из трех, четырех или более контактных ионных пар [26, 66] (схема 4).

в органическом синтезе. Эти соединения используют для катализа реакций нуклеофильного замещения и элиминирования в системах жидкость — жидкость и твердое вещество — жидкость; см. обзор: Лукьяненко Н. Г., Богатский А. В., Кириченко Т. И. — Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева, 1985, **30**, с. 571 и обзоры по применению краун-эфиров в промышленности [Minggui Xie, Huang Shu, Хуасюэ шицзи (Chem. Reagents), **8**, 41 (1986)] и межфазном катализе [Podda G., Anehis C., Corda L., Maccioni A., Gazz. Chim. Ital., **116**, 515 (1986); Frölich P., Wiss. Z. M.-Luther-Univ. Halle-Wittenberg, Math. Naturwiss. R., **35**, 22 (1986); Landini D., Maia A.-M., Montanari F., Isr. J. Chem., **26**, 263 (1985)]. Из большого числа работ, посвященных применению краун-эфиров в межфазном катализе, представляет интерес использование краун-эфиров, содержащих в качестве заместителей ионные соли: Puglia M., Bartsch R., Tetrahedron, **41**, 5439 (1985). — Прим. перев.

В хорошо сольватирующих растворителях преобладают отдельные сольватированные ионы. В менее полярных растворителях все более значительной становится доля контактных ионных пар и ассоциированных агрегатов. При добавлении комплексообразующих агентов, таких, как краун-эфиры или особенно криптанды, эти формы до некоторой степени превращаются в ионные пары, разделенные лигандами (*V*, *VI*) [11]. В случае краун-эфирных комплексов всегда возможен контакт катиона металла с анионом через открытые поверхности краун-эфирного цикла (*V*). Предполагается, что при использовании более экранирующих лигантов — криптандов — прямое взаимо-

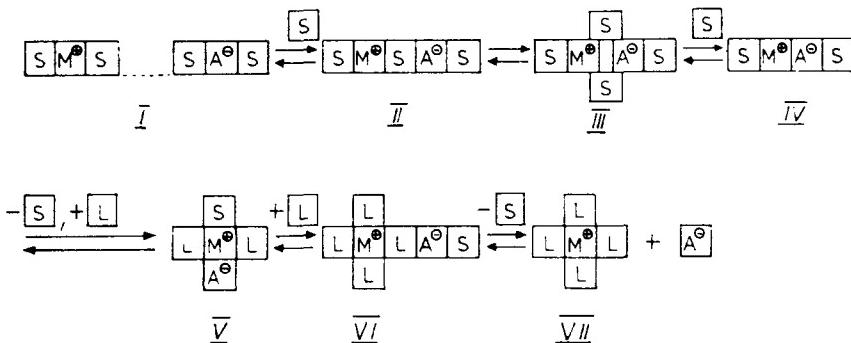


Схема 4. Схематическое представление эффектов сольватации ионных пар и комплексообразования (S — растворитель, M⁺ — катион, A⁻ — анион, L — лиганд).

действие катион — анион гораздо слабее или вообще отсутствует («лиганд-солватированный катион», *VI*). Однако при использовании краун-эфиров никогда не образуются полностью несолватированные, так называемые *голые анионы* (*VII*), и даже в случае комплексов катионов с криптандами наблюдается образование комплексных ионных пар. Полностью изолированные «голые анионы» в действительном смысле этого слова могут существовать лишь в отсутствие каких-либо взаимодействующих с ними частиц, например в газовой фазе [65б].

Представляется возможным получение данных о структуре и типе сольватации ионных пар, но большее значение имеют следствия этого — реакционная способность ионных пар и их влияние на механизм и стереохимию реакций с участием ионов.

6.3. Модификация химической реакционной способности

6.3.1. Активация анионов

Слабосольватированные, почти «голые» анионы, образующиеся при комплексообразовании в малополярных растворителях, в двух отношениях значительно отличаются от своих соль-

ватированных аналогов [56, 68]: а) вследствие меньшего размера они несут больший эффективный заряд и б) они не имеют *сольватной оболочки*, которая должна быть разрушена или удалена в ходе реакции. Такой анион, можно сказать, уже подготовлен к вступлению в реакцию: он активирован (*активация анионов краун-соединениями* [11, 68в, 68г], рис. 28). Для того чтобы осуществить значительное разделение катиона и аниона друг от друга (слабые ионные ассоциаты), требуются



Рис. 28. Эндополярофильность и экзолипофильность, а также активация аниона на примере образования комплекса 18-краун-6 с солью калия.

65а, 68]. Некоторые из этих реакций возможны только в присутствии связанных в комплекс частиц.

объемистые лиганды, в частности типа криптандов [65б]. Это может вызвать резкое увеличение константы скорости реакции, что и было показано в ряде случаев, начиная от простых реакций нуклеофильного замещения при насыщенном или ненасыщенном атоме углерода, реакций образования связей C—C, элиминирования, присоединения, окисления, восстановления, выделения газа и кончая перегруппировками, реакциями полимеризации и некоторыми другими [1ж, 1н, 64б,

6.3.2. Баланс нуклеофильность — основность

Комплексообразование, отражаясь на свойствах аниона, позволяет в зависимости от типа иона [11] значительно влиять на соотношение между нуклеофильностью и основностью аниона (см. принцип жестких и мягких кислот и оснований [69]).

Например, известно, что фторид-ион с трудом вступает в реакцию нуклеофильного замещения при алифатическом атоме углерода [70]. Поскольку он обладает высокой плотностью заряда, в растворителях, где легко растворяются неорганические фториды, F⁻ окружен плотной и толстой сольватной оболочкой. В то же время в менее полярных растворителях, в которых сольватация фторид-иона была бы ниже, солюбилизации препятствует высокая энергия кристаллической решетки.

Образующийся в результате комплексообразования плохо сольватированный фторид («голый фторид») реагирует как сильное (жесткое) основание и по сравнению с более сольватированным аналогом — как более эффективный нуклеофил. В результате этого протекают реакции замещения (А) и элиминирования (Б) (схема 5).

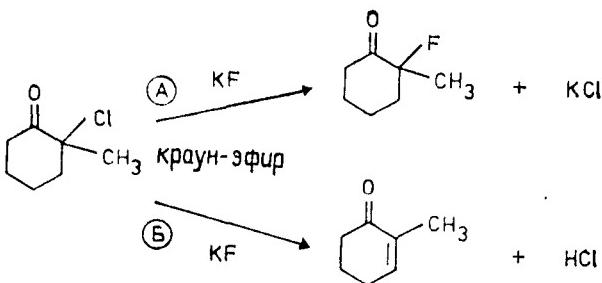


Схема 5. Замещение и элиминирование в 2-хлоро-2-метилциклогексаноне под действием «голого» фторид-иона [71а].

Из-за большего размера «голые» ацетат-ионы являются менее сильными основаниями, чем «голый» фторид-ион, но более сильными нуклеофилами (идет предпочтительно образование ацетата) [71б].

6.3.3. Амбидентность и управление региоселективностью

Комплексообразующие агенты особенно сильно воздействуют на молекулы, имеющие в своем составе как основной, так и нуклеофильный центры [65]. Енолят этилацетоацетата калия обладает гибкой структурой и может существовать в трех конформациях (схема 6) [72а].

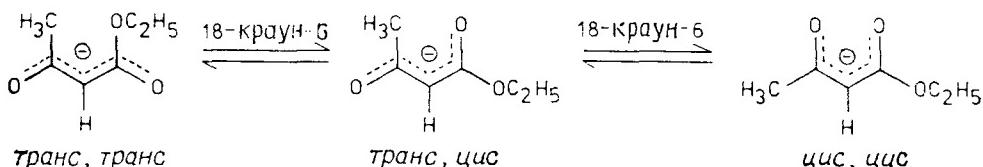


Схема 6. Влияние краун-эфира на конформационную подвижность делокализованного аниона этилацетоацетата [72а].

В отсутствие комплексообразующего агента преобладает *транс*-конфигурация с хелатной ионной парой, и в присутствии этилиодида идет С-алкилирование. Однако если в системе присутствуют [2.2.2] криптанд (49г) или 18-краун-6 (1), то эта конформация дестабилизируется, и возрастает доля *транс-цис*-конформации. Это приводит к тому, что в присутствии 49г доля О-алкилирования составляет 21%, а в присутствии 1—3%.

Скорость реакции возрастает в 4000 и 100 раз соответственно. Таким образом, активация аниона не обязательно означает увеличение реакционной способности только в одном направлении [72б]. Напротив, в каждом отдельном случае следует учитывать структуру, основность, нуклеофильность и «жесткость» или «мягкость» ионов, т. е. сумму всех факторов, на которые

могут повлиять краун-соединения. Правильный подбор лиганда и растворителя позволяет широко менять активность аниона в нужном направлении и оптимизировать условия реакции.

6.3.4. Влияние захвата катиона

В противоположность активации анионов реакции с участием катионов сильно затрудняются в результате комплексообразования [65б]. Подобные эффекты особенно ярко проявились в реакциях восстановления *карбонильной группы* гидридами металлов [73а], а также в реакциях присоединения по карбонильной группе литийорганических соединений [73б]. Это указывает на то, что основной стадией реакции является координация катиона с карбонильной группой. Так, образование комплекса LiAlH_4 или NaBH_4 с [2.1.1]криптандом (49б) или [2.2.1]криптандом (49в) приводит к заметному уменьшению скорости реакции или даже ее ингибированию [73а]. В присутствии LiAlH_4 α,β -непредельные карбонильные соединения предпочтительно восстанавливаются по карбонильной группе (1,2-присоединение). Однако в присутствии [2.1.1]криптанда скорость реакции уменьшается, и преобладающим становится 1,4-присоединение (региоселективность) [73в]. Поэтому образование комплекса с краун-соединением может рассматриваться как равновесие между *активацией аниона* и *дезактивацией катиона*. Это особенно ярко демонстрирует реакция конденсации по Кнёвенагелю аниона ацетонитрила с бензальдегидом [65б]. Если противоионом является литий, то добавление [2.1.1]-криптанда вызывает резкое снижение скорости реакции (эффект участия катиона). Если противоионом является K^+ и добавляют [2.2.2]криптанд, то скорость реакции увеличивается (активация аниона), а в случае Na^+ и [2.2.1]криптанда оба эффекта, по-видимому, компенсируют друг друга (скорость реакции не меняется). Образование коронатов и криптоватов открывает новые возможности изучения механизмов органических реакций.

6.4. Модификация механизма и стереохимии реакций

Среди многочисленных реакций, на примере которых можно проанализировать эффект ионной ассоциации, наиболее подходящими являются реакции β -элиминирования под действием оснований [13].

На рис. 29 показаны переходные состояния реакции, где X или OTs — уходящая группа, B^- — основание и M^+ — противоион. В циклическое переходное состояние VIII включено ассоциированное основание. Ассоциация основания должна стаби-

лизировать переходное состояние *син*-элиминирования за счет одновременной координации противоиона с основанием и уходящей группой.

Исследования, проведенные в системе с типичной структурой ионных агрегатов — раствора *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте, подтвердили это предположение [74]. В присутствии эквимолярных количеств 18-краун-6 активным основанием является лиганд-разделенный (диссоциированный) *трет*-бутилат-анион (переходное состояние IX). В результате наблюдается резкое падение скорости образования продукта *син*-элиминирования с одновременным возрастанием скорости образования продукта *анти*-элиминирования. Соответственно в присутствии эквимолярного количества 12-краун-4 (9, рис. 4), внутренняя полость которого слишком мала для размещения ионов K^+ (см. разд. 5.2.1 и табл. 1), подобный «краун-эфирный эффект» не наблюдается.

Переходные состояния X и XI, приведенные на рис. 29, показывают (в проекции Ньюмена) значение стерических факторов на частном примере (элиминирование 2-бутилтозилата *трет*-бутилатом калия). В основном стерические факторы приобретают большее значение при использовании объемистых оснований (ассоциированный *трет*-бутилат калия), и их влияние уменьшается в случае разделенных ионов. В соответствии с этим выводом в первом случае среди продуктов реакции наблюдается преобладание *цикло*-бутена над *транс*-бутеном. При добавлении подходящего краун-эфира относительное количество *транс*-изомера (переходное состояние XI) возрастает.

Приведенные выше результаты позволяют детально разобрать старые противоречия относительно прямой связи между силой основания, его размером и ориентацией в реакциях элиминирования [75а]. Аналогичные геометрические факторы ответственны за то, что добавление краун-эфира может препятствовать образованию переходного состояния *реакции Канницаро*, так что реакция постепенно тормозится или вообще не идет [75б]. Синтез олефинов по Виттигу также очень чувствителен

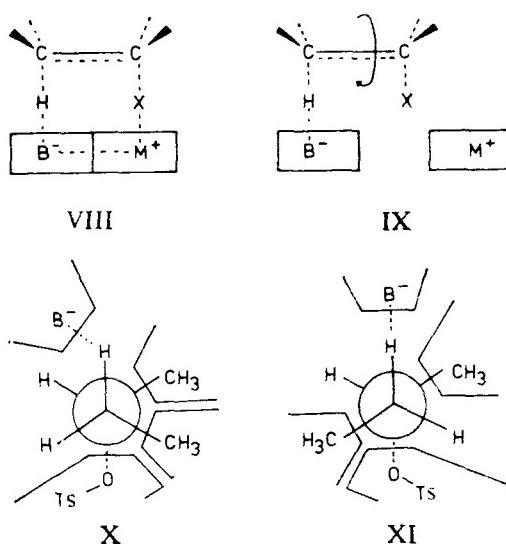


Рис. 29. Влияние образования ионных пар на стереохимию β -элиминирования под действием оснований.

к изменениям ионной структуры переходного состояния. В присутствии краун-эфиров образуется значительно больше *транс*-изомера [75в].

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что образование комплексов с краун-соединениями может являться полезным инструментом в стереоселективном синтезе (см. обзор Келлога в данной книге).

7. Возможные области применения

Как было показано выше, существуют многочисленные возможности применения нейтральных лигандов в *химическом синтезе* [1е, 1ж, 1н, 65, 68], которые пока полностью не реализованы. В принципе селективность любой реакции, в которой в какой-либо форме участвуют ионы, может меняться и модифицироваться краун-соединениями и их аналогами; некоторые реакции могут идти только в их присутствии. С точки зрения промышленного использования большое значение имеет экономически приемлемый катализ краун-соединениями (межфазный перенос).

В то же время нейтральные лиганда привлекают к себе все большее внимание и в области *аналитической химии*, т.е. в методах экстракционного селективного концентрирования и разделения изотопов [1ж, 1н, 76]. При использовании краун-эфирных смол достигнуты значительные успехи в разделении и определении ионов, инверсии солей и определении воды в кристаллах [77]. Все эти вопросы подробно обсуждаются в данной книге в обзоре Блазиуса и Янсена.

Другой подход в аналитической химии, основанный на ион-селективных мембранных электродах, использует способность краун-соединений различать ионы [29а, 78]. Уже стали реальностью мультидетектирующие системы для прямых непрерывных ион-селективных и электрохимико-ферментативных измерений, выполняемых непосредственно на людях [79].

Краун-соединения имеют также общее значение как синтетические модельные вещества для изучения *физиологических* процессов переноса ионов в биологических мембранах, для изучения взаимодействий фермент — рецептор, а также для исследования солевого баланса и процессов метаболизма в живом организме [1и, 1к, 4]. В этой связи полезно рассмотрение *фармакологических* аспектов применения краун-соединений в качестве лекарственных препаратов. Имеются некоторые основания полагать, что химия макроциклических лигандов поможет решению проблемы хранения энергии [80].

Авторы выражают свою благодарность проф. Джорджу Р. Ньюокому и проф. Джорджу В. Гокелю за полезное обсуждение и мисс Барбаре Пенхарт за оказанную помощь.

Литература

1. Введение в химию краун-эфиров: а) *Struct. Bonding*, **16**, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1973; б) *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Izatt R. M., Christensen J. J. (eds.), Academic Press, New York, San Francisco, London, 1978; в) *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Izatt R. M., Christensen J. J. (eds.), Vol. I, John Wiley and Sons, New York, 1979; г) *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Nelson G. A. (ed.), Pergamon Press, New York, London, 1979; д) *Vögtle F., Weber E., Kontakte (Merck)*, **1977** (1), 11; е) *Vögtle F., Weber E.*, *ibid.*, **1977** (2), 16; ж) *Weber E., Vögtle F.*, *ibid.*, **1977** (3), 36; з) *Weber E., Vögtle F.*, *ibid.*, **1978** (2), 16; и) *Vögtle F., Weber E., Elben U.*, *ibid.*, **1978** (3), 32; к) *Vögtle F., Weber E., Elben U.*, *ibid.*, **1979** (1), 3; л) *Vögtle F., Weber E., Elben U.*, *ibid.*, **1980** (2), 36; м) *Weber E., Vögtle F.*, *ibid.*, **1981** (1), 24; н) *Weber E.*, *ibid.*, **1981** (3), in press.
2. Основы (а–д) и общие обзоры (е–м): а) *Christensen J. J., Hill J. O., Izatt R. M., Science*, **174**, 459 (1971); б) *Truter M. R., Pedersen C. J., Endeavour*, **1971**, 142; в) *Klamberg H., Chem. Lab. Betrieb*, **29**, 97 (1971); г) *Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J. P., Chem. uns. Zeit*, **7**, 120 (1973); д) *Weber E., Vögtle F., Chem. Exp. Didakt.*, **2**, 115 (1976); е) *Pedersen C. J., Frensdorff H. K., Angew. Chem.*, **84**, 16 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 16 (1972); ж) *Black D. St. C., Hartshorn A. J., Coord. Chem. Rev.*, **9**, 219 (1972); з) *Vögtle F., Neumann P., Chemiker-Ztg.*, **97**, 600 (1973); и) *Kappenstein C., Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 89; к) *Christensen J. J., Eatough D. J., Izatt R. M., Chem. Rev.*, **74**, 351 (1974); л) *Bradshaw J. S., Stott P. E., Tetrahedron*, **36**, 461 (1980); м) *Hubbersley P., Coord. Chem. Rev.*, **34**, 1 (1981).
3. *Weber E., Vögtle F., Inorg. Chim. Acta*, **45**, L65 (1980).
4. Обзоры: а) *Chock P. B., Titus E. O., Progr. Inorg. Chem.*, **18**, 287 (1973); б) *Simon W., Morf W. E., Meier P. Ch.*, [1a]; в) *Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембраноактивные комплексоны*. — М., Наука, 1974; г) *Pressman B. C., Ann. Rev. Biochem.*, **45**, 501 (1976); д) *Fenton D. E., Chem. Soc. Rev.*, **6**, 325 (1977); е) *Thoma A. P., Simon W., Metal—Ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry*, Pullman B., Goldblum N. (eds.), part 2, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, 1977; ж) *Burgermeister W., Winkler-Oswatitsch R., Inorganic Biochemistry II*, Top. Curr. Chem., **69**, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
5. *Pedersen C. J., J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2495, 7017 (1967).
6. Ср.: а) *Pedersen C. J., Org. Synth.*, **52**, 66 (1972); б) *Gokel G. W. et al., Org. Synth.*, **57**, 30 (1977).
7. *Pedersen C. J.*, [1b], р. 1.
8. История открытия краун-эфиров описана в работе: *Aldrichimica Acta*, **4**, 1 (1971).
9. а) *Torizuka A., Sato T., Org. Magn. Res.*, **12**, 190 (1979); б) *Kime D. E., Norymberski J. K., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1048.
10. *Weber E.*, неопубликованные результаты.
11. а) *Cook F. L., Caruso T. C., Byrne M. P., Bowers C. W., Speck D. H., Litotta C. L., Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4029; *Gokel G. W. et al., J. Org. Chem.*, **39**, 2445 (1974); б) *Dale J., Kristiansen P. O., Acta Chem. Scand.*, **26**, 1471 (1972); в) см. также: *Wingfield J. N., Org. Chim. Acta*, **45**, L157 (1980).
12. а) *Newcomb M., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1257 (1975); *Koenig K. E., Helgeson R. C., Cram D. J., ibid.*, **98**, 4018 (1976); б) *Pedersen C. J., J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 391 (1970); в) *Weber E., Vögtle F., Chem. Ber.*, **109**, 1803 (1976); г) см. также: *Newcomb M., Moore S., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6405 (1977).
13. Обзор: *Bradshaw J. S., Hui J. Y. K., J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 649 (1974).
14. а) *Bradshaw J. S. et al., J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 45 (1974); б) *Peder-*

- sen C. J., J. Org. Chem.*, **36**, 254 (1971); в) *Black D. St. C., McLean I. A.*, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3961; см. также: *Meadow J. R., Reid E. E.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2177 (1934).
15. а) *Gokel G. W., Garcia B. J.*, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 317; б) *Lehn J. M., Vierling P.*, *ibid.*, **21**, 1323 (1980); в) *Lockhart J. C., Thompson M. E.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 202; г) *Richman J. E., Atkins T. J.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2268 (1974).
16. а) *Black D. St. C., McLean I. A.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1004; б) *Pellisard D., Louis R.*, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4589; в) *Dietrich B., Lehn J. M., Sauvage J. P.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 1055; г) *Кудря Т. Н., Штепанек А. С., Кирсанов А. В.* — ЖОХ, 1978, **48**(4), с. 927; *Кирсанов А. В. и др.* — ДАН СССР, 1979, 246, с. 613; см. также: *Ciampolini M. et al.*, *Inorg. Chim. Acta*, **45**, L239 (1980); *Dustasta J. P., Martin J., Robert J. B.*, *Heterocycles*, **14**, 1631 (1980); д) мышьякодержащие аналоги см.: *Chou S. S. P.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7012 (1980); *Ennen J., Kauffmann Th.*, *Angew. Chem.*, **93**, 117 (1981).
17. *Newkome G. R. et al.*, *Chem. Rev.*, **77**, 513 (1977).
18. а) *Timko J. M. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7097 (1974); *Timko J. M., Cram D. J.*, *ibid.*, **96**, 7159 (1974); б) *Newcomb M. et al.*, *ibid.*, **99**, 6392 (1977); в) *Newkome G. R., Hager D. C.*, *ibid.*, **100**, 5567 (1978); г) *Vögtle F., Weber E.*, *Angew. Chem.*, **86**, 126 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 149 (1974); см. также: *Weber E., Vögtle F.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 891.
19. Обзор по макроциклическим эфирам: *Bradshaw J. S. et al.*, *Chem. Rev.*, **79**, 37 (1979).
20. а) *Frensch K., Oepen G., Vögtle F.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 858; б) *Bradshaw J. S. et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 2505; в) *Buhleier E., Frensch K., Luppertz F., Vögtle F.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 1586; г) *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кириченко Т. И.* — ЖОХ, 1980, **16**, с. 1124.
21. а) *Weber E.*, *Angew. Chem.*, **91**, 230 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 219 (1979); см.: *Czugler M., Weber E.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 472; б) *Shinkai S. et al.*, *Chem. Lett.*, **1980**, 283; см. также: *Kimura K. et al.*, *Chem. Lett.*, **1979**, 611; *Rebek J. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7398 (1980).
22. *Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J. P.*, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885.
23. Обзор: *Lehn J.-M.*, [1a], п. 1.
24. а) *Dietrich B. et al.*, *Tetrahedron*, **29**, 1629 (1973); б) *Cheney J., Kintzinger J. P., Lehn J.-M.*, *Nouv. J. Chim.*, **2**, 411 (1978); *Landini D., Montanari F., Rolla F.*, *Synthesis*, **1978**, 223; в) *Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J. P.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 1055; г) *Lehn J.-M. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6766 (1977); д) *Haines A. H., Karntiang P.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2577; см. также: *Coxon A. C., Stoddart J. F.*, *ibid.*, **1977**, 767; *Hanson I. R., Parsons D. G., Truter M. R.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 486; е) *Buhleier E., Wehner W., Vögtle F.*, *Chem. Ber.*, **111**, 200 (1978); см. также: *Wehner W., Vögtle F.*, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2603; ж) *Newkome G. R. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1047 (1979); з) *Lehn J.-M., Simon J., Wagner J.*, *Angew. Chem.*, **85**, 621 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **12**, 578 (1973); *Lehn J.-M., Simon J., Wagner J.*, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 77 (1977); см. также [246]; и) *Graf E., Lehn J.-M.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5022 (1975).
25. Обзор: *Vögtle F., Weber E.*, *Angew. Chem.*, **91**, 813 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 753 (1979).
26. Обзор: *Smid J.*, *Angew. Chem.*, **84**, 127 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 112 (1972); см. также: *Szwarc M.*, *Ions and Ion Pairs*, in: *Org. React.*, Vol. 1 and 2, Wiley, New York, 1972 and 1974.
27. а) *Weber E., Vögtle F.*, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2415; б) *Vögtle F., Sieger H.*, *Angew. Chem.*, **89**, 410 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**,

- 396 (1977); в) *Vögtle F., Heimann U.*, *Chem. Ber.*, **111**, 2757 (1978); г) *Schultz W. J. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7981 (1980).
28. Обзор: *Vögtle F.*, *Chimia*, **33**, 239 (1979).
29. а) Обзор: *Morf W. E. et al.*, [1в], р. 1; см. также: *Pretsch et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 191 (1980); б) *Schneider J. K. et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 217 (1980).
30. а) *Vögtle F. et al.*, *Angew. Chem.*, **89**, 564 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 548 (1977); б) *Heimann U., Herzhaft M., Vögtle F.*, *Chem. Ber.*, **112**, 1392 (1979); в) *Vögtle F. et al.*, *Chem. Ber.*, **112**, 899 (1979).
31. а) *Fornasier R. et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1381; б) *Haines A. H., Karttang P.*, *Carbohydr. Res.*, **78**, 205 (1980).
32. а) *Vögtle F., Weber E.*, *Angew. Chem.*, **86**, 896 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 814 (1974); б) *Hyatt J. A.*, *J. Org. Chem.*, **43**, 1808 (1978).
33. а) *Gokel G. W., Dishong D. M., Diamond C. J.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1053; б) см. также: *Lehn J.-M., Sauvage J. P.*, *J. Chem. Soc.*, **97**, 6700 (1975); в) *Weitl F. L., Raymond K. N., Smith W. L., Howard T. R.*, *ibid.*, **100**, 1170 (1978).
34. а) *Beresford G. D., Stoddart J. F.*, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 867 (1980); б) *Tabushi I., Kobuke Y., Nishiya T.*, *ibid.*, **1979**, 3515; в) *Alberts A. H., Cram D. J.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3545 (1979).
35. а) *Cram D. J. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6753 (1979); см. также: *Koenig K. E. et al.*, *ibid.*, **101**, 3553 (1979); б) *Cram D. J. et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 948.
36. Обзор: а) *Bradshaw J. S.*, [16], р. 53; б) *Stoddart J. F.*, in: *The Chemistry of the Ether Linkage*, *Patai S.* (ed.), *Supplement E. part 1*, Wiley, London, 1981.
37. Обзор: *DeSousa Healy M., Rest A. J.*, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, **21**, 1 (1978).
38. *Piepers O., Kellogg R. M.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 383; *van Keulen B. J., Kellogg R. M., Piepers O.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 285.
39. *Kulstad S., Malmsten L. A.*, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 643 (1980).
40. Обзор: *Schwind R. A., Gilligan T. J., Cussler E. L.*, [16], р. 289.
41. Обзор: *Vögtle F., Weber E.*, in: *The Chemistry of the Ether Linkage*, *Patai S.* (ed.), *Supplement, part 1*, р. 59, Wiley, London, 1981.
42. Обзоры: а) *Cram D. J. et al.*, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 327 (1975); б) *Cram D. J.*, in: *Application of Biochemical Systems in Organic Chemistry, part II*, *Jones J. B., Sih C. J., Perlmann D.* (eds.), *Techniques of Chemistry, Vol. X*, Wiley, New York, 1976.
43. Обзор: *Izatt R. M., Eatough D. J., Christensen J. J.*, [1а], р. 161.
44. Обзоры: а) *Truter M. R.*, [1а], р. 71; б) *Kent Dalley N.*, [16], р. 207.
45. а) *Seiler P., Dobler M., Dunitz J. D.*, *Acta Crystallogr.*, **B30**, 2744 (1974); б) *Mallinson P. R., Truter M. R.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1818; в) *Hughes D. L.*, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1975**, 2374; г) *Buch M. A., Truter M. R.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 345.
46. а) *Frensdorff H. K.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 600 (1971); б) *Izatt R. M. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6134 (1977); *Izatt R. M. et al.*, *Inorg. Chim. Acta*, **30**, 1 (1978); в) *Tümmler B. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4683 (1977); г) *Ammann D., Pretsch E., Simon W.*, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1780 (1973); *Bradshaw J. S. et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 874; *Petronek J., Ryba O.*, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4249.
47. Обзоры: а) *Lehn J.-M.*, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 49 (1978); б) *Lehn J.-M.*, *Pure Appl. Chem.*, **49**, 857 (1977).
48. *Metz B., Moras D., Weiss R.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 217; *Moras D., Metz B., Weiss R.*, *Acta Crystallogr.*, **B29**, 388 (1973).
49. а) Обзор: *Saenger W., Suh I. H., Weber G.*, *Isr. J. Chem.*, **18**, 253 (1979); б) *Saenger W., Reddy B. S.*, *Acta Crystallogr.*, **B35**, 56 (1979); в) *Saenger W., Brand H., Vögtle F., Weber E.*, in: *Metal-Ligand Interactions in*

- Organic Chemistry and Biochemistry, Pullman B., Goldblum N. (eds.), Part 1, p. 363, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht-Holland, 1977; *Saenger W.*, *Brand H.*, *Acta Crystallogr.*, **B35**, 838 (1979); г) *Weber G.*, *Sheldrick G. M.*, *Inorg. Chim. Acta*, **45**, L35 (1980).
50. *Tümler B.* et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2588 (1979).
51. а) Обзор: *Liesegang G. W.*, *Eyring E. M.*, [16], p. 245; б) например: *Lehn J. M.*, *Sauvage J. P.*, *Dietrich B.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2916 (1970); *Ceraso J. M.*, *Dye J. L.*, ibid., **95**, 4432 (1973); *Henco K.*, *Tümler B.*, *Maaß G.*, *Angew. Chem.*, **89**, 567 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 538 (1977); *Cox B. G.*, *Schneider H.*, *Stroka J.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4746 (1978); в) например: *Shchori E.* et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 7133 (1971); *Chock P. B.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **69**, 1939 (1972); *Shchori E.*, *Jagur-Grodzinski J.*, *Shporer M.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3842 (1973); *Laidler D.*, *Stoddart J. F.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 979; *DeJong F.*, *Reinhoudt D. N.*, *Huis R.*, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3985.
52. Обзоры: а) *Lehn J.-M.*, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871 (1978); б) *Lehn J.-M.*, *Pure Appl. Chem.*, **51**, 979 (1979).
53. *Metz B.* et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 533.
54. а) *Lehn J.-M.*, *Vierling P.*, *Hayward R. C.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 296; б) *Johnson M. R.*, *Sutherland I. O.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 306, 309; *Magswaran R.*, *Magswaran S.*, *Sutherland I. O.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 722; *Johnson M. R.*, *Sutherland I. O.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 586.
55. Обзоры: а) *Cram D. J.*, *Cram J. M.*, *Science*, **183**, 803 (1974); б) *Hayward R. C.*, *Nachr. Chem. Techn. Lab.*, **25**, 15 (1977); в) *Cram D. J.*, *Cram J. M.*, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 8 (1978); г) *Prelog V.*, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 893 (1978); д) *Stoddart J. F.*, *Chem. Soc. Rev.*, **8**, 85 (1979).
56. а) *Girodeau J. M.*, *Lehn J.-M.*, *Sauvage J. P.*, *Angew. Chem.*, **85**, 813 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **14**, 764 (1975); *Helv. Chim. Acta*, **63**, 2096 (1980); б) *Lehn J.-M.*, *Sirlin C.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 849; в) *Laidler D. A.*, *Stoddart J. F.*, ibid., **1976**, 979; г) *DeVries J. G.*, *Kellogg R. M.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2759 (1979); см. также: *Zinic M.*, *Bosnic-Kasnar B.*, *Kolbah D.*, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1365 (1980); д) *Kyba E. P.* et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2691, 2692 (1973); е) *Dietrich B.*, *Lehn J.-M.*, *Simon J.*, *Angew. Chem.*, **86**, 443 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 406 (1974).
57. а) *Sousa L. R.* et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7100 (1974); *Gokel G. W.*, *Timko J. M.*, *Cram D. J.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 394; *Sousa L. R.*, *Sogah G. D. Y.*, *Hoffmann D. H.*, *Cram D. J.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4569 (1978); б) *Helgeson R. C.* et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6762 (1974).
58. Обзор: *Lehn J.-M.*, *Pure Appl. Chem.*, **52**, 2441 (1980); см. также: *Nelson S. M.*, ibid., **52**, 2461 (1980).
59. а) *Lehn J.-M.*, *Simon J.*, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 141 (1971); б) *Alberts A. H.*, *Annunziata R.*, *Lehn J.-M.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8502 (1977); в) *Coughlin P. K.* et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 265 (1979); *Drew M. G. B.*, *McCann M.*, *Nelson S. M.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 481; *Drew M. G. B.* et al., ibid., **1980**, 1122; г) *Lehn J.-M.* et al. *Helv. Chim. Acta*, **61**, 2407 (1978); д) *Lehn J.-M.*, *Stubbs M. E.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4011 (1974).
60. а) *Simmons H. E.*, *Park C. H.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2428 (1968); *Park C. H.*, *Simmons H. E.*, ibid., **90**, 2431 (1968); б) *Schnidtchen F. P.*, *Angew. Chem.*, **89**, 751 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 720 (1977); *Chem. Ber.*, **113**, 864 (1980); в) *Graf E.*, *Lehn J.-M.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6403 (1976); *Lehn J. M.*, *Souveaux E.*, *Coillard A. K.*, ibid., **100**, 4914 (1978); г) *Wester N.*, *Vögtle F.*, *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 400; *Wester N.*, *Vögtle F.*, *Chem. Ber.*, **112**, 3723 (1979).
61. Обзор: *Vögtle F.*, *Müller W. M.*, *Weber E.*, *Chem. Ber.*, **113**, 1130 (1980).
62. а) *Pedersen C. J.*, *J. Org. Chem.*, **36**, 1690 (1971); *Raphofer W.*, *Vögtle F.*

- Tetrahedron Lett., 1978, 309; Vögtle F., Oepen G., Raßhofer W., Liebigs Ann. Chem., 1979, 1577; Weber E., Müller W. M., Vögtle F., Tetrahedron Lett., 1979, 2335; б) Vögtle F., Müller W. M., Chem. Ber., 113, 2081 (1980); в) Knöchel A. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 595; г) El Basyony A. et al., Z. Naturforsch., 31b, 1192 (1976); Kaufmann R. et al., Chem. Ber., 110, 2249 (1977); д) Gokel G. W. et al., J. Org. Chem., 39, 2445 (1974); е) Goldberg I., Acta Crystallogr., B31, 754 (1975); Oepen G., Vögtle F., Liebigs Ann. Chem., 1979, 2114; Vögtle F., Müller W. M., Naturwissenschaften, 67, 255 (1980).
63. Weber E., Vögtle F., Angew. Chem., 92, 1067 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 19, 1030 (1980).
64. Обзоры: а) Dehm low E. V., Angew. Chem., 86, 187 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 13, 170 (1974); Angew. Chem., 89, 521 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 16, 493 (1977); б) Вебер Б., Гокель Г. Межфазный катализ в органическом синтезе. Пер. с англ. — М.: Мир, 1980.
65. Обзоры: а) Liotta C. L., [16], р. 111; б) Lehn J. M., Pure Appl. Chem., 52, 2303 (1980).
66. Обзор: Gutmann V., Chimia, 31, 1 (1977).
67. Ср.: Chronik, Chem. uns. Zeit., 8, 126 (1974).
68. Обзоры: а) Gokel G. W., Durst H. D., Aldrichimica Acta, 9, 3 (1976); б) Gokel G. W., Durst H. D., Synthesis, 1976, 168; в) Knipe A. C., J. Chem. Educ., 53, 618 (1976); г) Gokel, Weber, ibid., 55, 350, 429 (1978).
69. Обзор: Ho T. L. Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry, Academic Press, New York, 1977.
70. См. обзор: Clark J. H., Chem. Rev., 86, 429 (1980).
71. а) Liotta C. L., Harris H. P., J. Am. Chem. Soc., 96, 2250 (1974); б) Liotta C. L. et al., Tetrahedron Lett., 1974, 2417.
72. а) Cambillau C., Sarthou P., Brahm B., Tetrahedron Lett., 1976, 281; Cambillau C. et al., Tetrahedron, 34, 2675 (1978); см. также: Noe E. A., Raban M., J. Am. Chem. Soc., 96, 6184 (1974); б) Akabori S., Tuji H., Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 1197 (1978); Smith S. G., Hanson M. P., J. Org. Chem., 36, 1931 (1971); Кури А. Л. и др. — ЖОрХ, 1973, 9, с. 1313; Zangg H. E. et al., J. Org. Chem., 37, 2249 (1972); Pierre J. L. et al., Tetrahedron Lett., 1978, 3259; Whitney R. R., Jaeger D. A., Tetrahedron, 36, 769 (1980); Sakakibara T., Haraguchi K., Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 279 (1980).
73. а) Handel H., Pierre J. L., Tetrahedron Lett., 1976, 741 и последующие статьи этой серии; Loupy A., Seyden-Penne Z., Tchoubar B., ibid., 1976, 1677; б) Pierre J. L., Handel H., Perraud R., Tetrahedron Lett., 1977, 2013; в) Handel H., Pierre J. L., Tetrahedron, 31, 2799 (1975); Loupy A., Seyden-Penne J., Tetrahedron Lett., 1978, 2571.
74. Обзор: Bartsch R. A., Acc. Chem. Res., 8, 239 (1975).
75. а) См. также: Alunni S., Perucci P., Ruzziconi R., Gazz. Chim. Ital., 110, 261 (1980); б) Gokel G. W., Gerdes H. M., Rebert N. W., Tetrahedron Lett., 1976, 653; в) Boden R., Synthesis, 1975, 784; Mikolajczyk M. et al., Synthesis, 1975, 278; Delmas M. et al., Tetrahedron Lett., 21, 4831 (1980).
76. Обзор: Irving H. M. N., Pure Appl. Chem., 50, 1129 (1978); Kolthoff I. M., Anal. Chem., 51, 182 (1979).
77. Обзор: Blasius E. et al., Z. Anal. Chem., 284, 337 (1977).
78. Обзоры: Simon W. et al., Pure Appl. Chem., 44, 613 (1975); Ammann D. et al., in: Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine, Kessler M. (ed.), p. 22, Urban and Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1976; Pretsch E. et al., in: Analytical Chemistry, Essays in Memory of Anders Ringbohm (Wänninen E., Ed.), p. 231, Pergamon Press, Oxford, 1977.
79. Обзоры: а) Schindler J. G., Dennhardt R., Simon W., Chimia, 31, 404 (1977); Schindler J. G., Biomed. Techn., 22, 235 (1977); б) Schindler J. G., v. Gülich M., J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 19, 49 (1981).
80. Обзор: Turro N. J., Grätzel M., Braun A. M., Angew. Chem., 92, 712 (1980), Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 19, 675 (1980).

Структурная химия природных и синтетических ионофоров и их комплексов с катионами

Рольф Хильгенфельд, Вольфрам Зэнгер

*Rolf Hilgenfeld, Wolfram Saenger, Abteilung Chemie, Max-Planck-Institut für
experimentelle Medizin, Hermann-Rein-Straße 3, D-3400 Göttingen, FRG*

1. Введение: ионофоры как хозяева для катионов-гостей

Хотя первые представители природных ионофоров — антибиотики нигерицин и лазалоцид — были выделены из культур *Streptomyces*[1] еще в 1951 г., лишь в конце 60-х годов были выяснены функции этих соединений как агентов, образующих комплексы с ионами металлов и транспортирующих их [2—4]. Однако, как только было установлено, что эти соединения являются селективными переносчиками катионов щелочных металлов, они привлекли внимание многочисленных исследователей. Были детально изучены их структура, комплексообразование и биологическая активность. В дальнейшем было синтезировано большое число модельных соединений, в первую очередь так называемых полиэфирных лигандов, что не только позволило понять механизм действия природных ионофоров, но привело, например, к быстрому развитию техники межфазного катализа в органической химии.

Ионофоры можно охарактеризовать как рецепторы, образующие устойчивые липофильные комплексы с заряженными гидрофильными частицами, такими, как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и т. д., и способные таким образом переносить их в липофильные фазы, например через природные или искусственные мембранны. Очень часто процессы комплексообразования и переноса являются селективными: многие ионофоры способны различать ионы щелочных металлов по размеру. Так, антибиотик валиномицин проявляет в 10^4 раз большее сродство к ионам K^+ , чем к ионам натрия [5]. Как селективность комплексообразования, так и перенос высокополярных частиц в неполярные среды требуют наличия у лигандов определенных структурных особенностей, и в этом обзоре мы постараемся определить, каковы эти особенности.

Установление пространственной структуры ионофоров и их комплексов с ионами необходимо для понимания деталей механизма их биологического действия. С этой точки зрения особый интерес представляют конформационные перегруппировки,

сопровождающие образование комплекса, поскольку именно эти изменения конформаций вносят решающий вклад в селективность связывания ионов. По этой причине в данном обзоре в первую очередь проведено сравнение конформации лигандов в свободном и связанном состояниях.

Поскольку на сегодняшний день метод рентгеноструктурного анализа остается единственным, позволяющим получить точную информацию о конформациях молекул, в основном рассмотрены результаты, полученные этим методом. Однако конформации лигандов в кристаллах и в растворе могут отличаться. Поэтому предпринята попытка сравнить конформации как в твердом состоянии, так и в растворе, если эти последние были изучены.

Вследствие ограниченности места обзор не носит энциклопедического характера. Рассмотрены структуры, представляющие наибольший интерес. Однако после каждого раздела приведена сводка опубликованных структур кристаллов для стимулирования дальнейших исследований.

Прежде всего рассмотрим вопрос: *каковы условия, необходимые для того, чтобы лиганд был эффективным ионофором?* Комpleксы ионофоров с ионами металлов можно рассматривать как комплексы типа «гость — хозяин», в которых гость сферической формы размещен в полости, образованной циклической или открытоцепной молекулой-хозяином. Полость способна поместить ион металла без каких-либо крупных конформационных изменений или может принимать свою окончательную форму при комплексообразовании с катионом, сопровождаемым структурными перегруппировками. Во всех случаях взаимное геометрическое и топологическое соответствие молекул гостя и хозяина является необходимым для стабилизации аддукта, поскольку в случае ионофоров аддукт представляет в основном комплекс типа 1 : 1. Для иона щелочного металла в качестве сферического гостя оптимальной принимающей структурой является полость соответствующего размера, содержащая полярные группы, которые обеспечивают максимум связывания за счет ион-дипольных взаимодействий. Полярные группы лиганда, обычно содержащие электроотрицательные атомы, такие, как кислород, азот или, реже, серу, должны быть расположены таким образом, чтобы они могли в ходе комплексообразования постепенно заменить сольватную оболочку катиона. В то же время внешняя оболочка молекул лиганда должна быть липофильной, соответствующей неполярной среде, в которую должен быть перенесен катион.

Эти структурные особенности в большей или меньшей степени характерны для комплексов всех ионофоров. Однако следует упомянуть и об исключениях из этих общих принципов.

Так, для некоторых ионофоров были описаны комплексы сэнд维奇евой структуры со стехиометрией, отличной от 1 : 1 [6].

В целом установлены два различных типа переноса через мембрану: с помощью «переносчика» или через «канал». Рассматриваемые здесь ионофоры действуют как переносчики. Они образуют дискретные комплексы антибиотика с катионом на одной поверхности мембранны, которые затем переходят через мембрану на ее другую поверхность, где ион металла высвобождается. Такой тип переноса свойствен антибиотикам десипептидного типа, образующим положительно заряженные комплексы с ионами металлов. Такие же комплексы образуют макротетралидные нактины, в то время как открытые полиэфирные антибиотики группы нигерицина образуют главным образом электронейтральные комплексы с ионами металлов за счет диссоциации карбоксильной группы. В случае переносчиков этого типа перенос ионов металлов сопровождается переносом протонов в противоположном направлении.

Некоторые линейные пептиды, такие, как грамицидины А, В и С, аламетицин, сузукацилин и трихотоксин А-40, не являются переносчиками, но образуют каналы через мембрану, по которым могут перемещаться ионы щелочных металлов. Так же как и полости переносчиков, эти каналы имеют гидрофильную внутреннюю оболочку и липофильную внешнюю, но в отличие от них малоселективны. Поскольку полные рентгеноструктурные исследования какого-либо из «каналообразующих» агентов отсутствуют [7], мало что известно об их конформациях. Поэтому в данном обзоре они рассматриваться не будут.

Основной раздел данного обзора будет посвящен стереохимии синтетических ионофоров и их комплексов с ионами. Первыми аналогами ионофорных антибиотиков являлись краун-эфиры [12], и было показано, что некоторые из них способны к такому же селективному комплексообразованию и переносу, как и природные лиганда [8—11]. Позднее были синтезированы макроциклические олигоэфиры, обладающие трехмерными рецепторными полостями [13]. Хотя их и нельзя рассматривать как аналоги природных ионофоров, эти так называемые криптанды очень полезны, поскольку, так же как и краун-эфиры, они нашли широкое применение в органической химии как реагенты, влияющие на скорость и стереохимию реакций.

В дальнейшем был синтезирован ряд открытых полиэфирных лигандов, часто называемых подандами [14]. С точки зрения стереохимика, эти лиганды представляют наибольший интерес из-за своей высокой гибкости, которая часто позволяет им оптимальным образом принять форму гостя. Хотя было показано, что некоторые синтетические полиэфиры переносят

ионы щелочных металлов через липидные бислои, свойства этих мембраноактивных лигандов не были исследованы. Вот почему для этих соединений Овчинников и сотр. [15] предпочитают название «комплексоны», а не «ионофоры», чтобы подчеркнуть свойства этих соединений образовывать хелатные комплексы с катионами щелочных металлов. Однако в соответствии с более общим определением ионофора, приведенным выше, мы будем использовать это название для всех лигандов, способных переносить ионы металлов групп IA и IIA в липофильные фазы, которые не всегда являются мембранами.

Помимо комплексов с ионами металлов многие ионофоры способны образовывать комплексы с нейтральными или положительно заряженными органическими молекулами. В этих комплексах взаимодействие между гостем и хозяином осуществляется за счет водородных связей и индукционных взаимодействий. В противоположность ионам металлов групп IA и IIA, являющимся сферически симметричными акцепторами электронов, в случае молекул-гостей связывающие центры носят более анизотропный характер.

Поскольку аддукты с органическими молекулами рассматриваются в других обзорах [345, 346], здесь они обсуждаться не будут, т. е. рассмотрение ограничится комплексами ионофоров и ионов металлов.

2. Депсипептиды — «непревзойденные» ионофоры

2.1. Валиномицин

Валиномицин — макроциклический додекадепсипептид из 12 фрагментов (амино- и гидроксикарбоновых кислот), соединенных попеременно пептидной и эфирной связями. Он состоит из трех идентичных фрагментов $\text{D-Hylv-D-Val-L-Lac-L-Val}^*$ (рис. 1). Хотя структура валиномицина обсуждена в недавнем обзоре, посвященном образованию комплексов одновалентных катионов с биофункциональными лигандами [16], она рассматривается и здесь, поскольку исключительно высокая селективность K^+/Na^+ , проявляемая этим антибиотиком, недостижима при использовании других ионофоров, благодаря чему он и был назван «непревзойденным» ионофором [17]. Другой причиной является тот факт, что конформации валиномицина в различных растворителях и мембранах из липидных бислоев все еще являются предметом интенсивного исследования, так что периодический обзор литературы вполне оправдан.

Предварительные результаты кристаллографических исследо-

* D-Hylv — D-гидроксизовалерат.

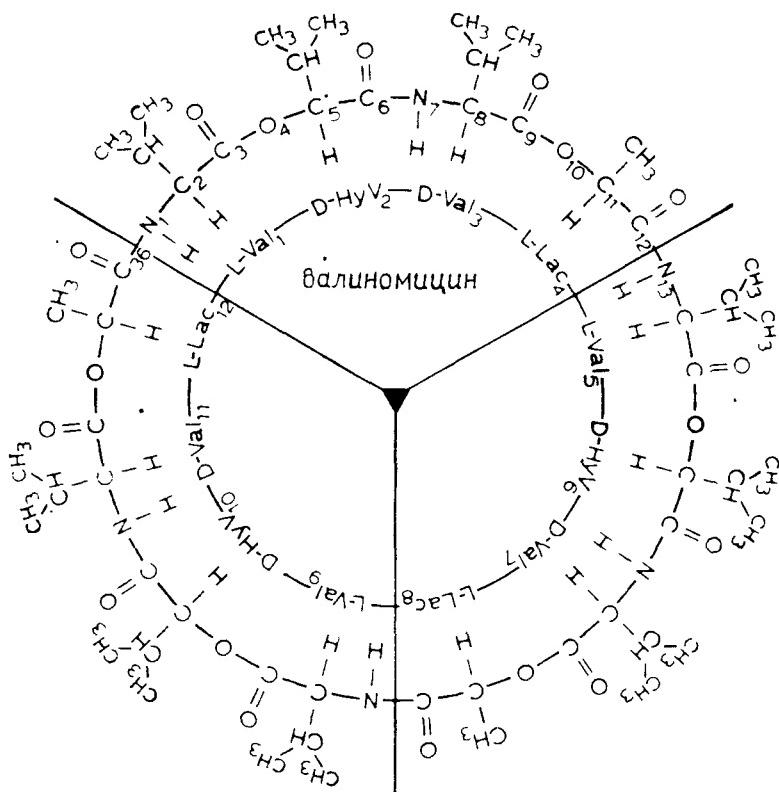


Рис. 1. Первичная структура валиномицина. Показан потенциальный центр симметрии третьего порядка.

дований комплекса калия с валиномицином были впервые опубликованы в 1969 г. Штейнрауфом и сотр. [18], а в 1975 г. было опубликовано более подробное исследование Нойперт-Лейвса и Доблера [19]. В этих работах было показано, что комплекс обладает симметрией третьего порядка и ион калия расположен в центре 36-членного цикла (рис. 2). Этот цикл сложен по шести β -складкам, стабилизированным внутримолекулярными водородными связями между группами $N-H \cdots O=C$ общего типа $4 \rightarrow 1$ [20], т. е. обратными водородными связями между группой $C=O$ остатка с номером i и группой $N-H$ остатка с номером $i+3$. Как видно из рис. 5, а, водородные связи такого типа ведут к образованию 10-членных циклов. Все карбонильные атомы кислорода, участвующие в водородных связях, принадлежат амидным группам; эфирыные карбонильные группы координированы с ионом металла в почти идеальной октаэдрической структуре, что эффективно экранирует центральный катион от взаимодействий с растворителем. Все липофильные боковые цепи ориентированы в сторону центриферии молекулы. Пространственные модели комплекса приведены на рис. 3.

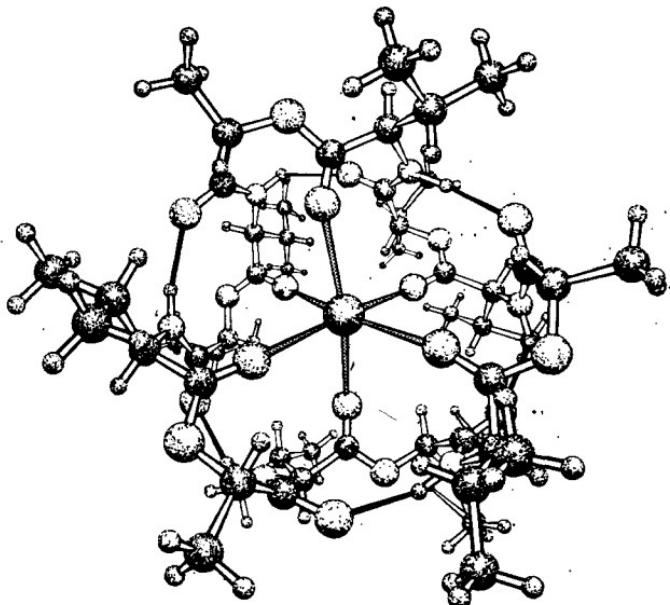


Рис. 2. Структура комплекса валиномицина с K^+ , видимая с расстояния 10 Å.

Координационный центр и донорные атомы затенены, водородные связи показаны черными линиями. Радиусы атомов произвольны и уменьшаются в ряду $\text{O}>\text{N}>\text{C}>\text{H}$. Те же правила соблюдаются и на других рисунках молекул.

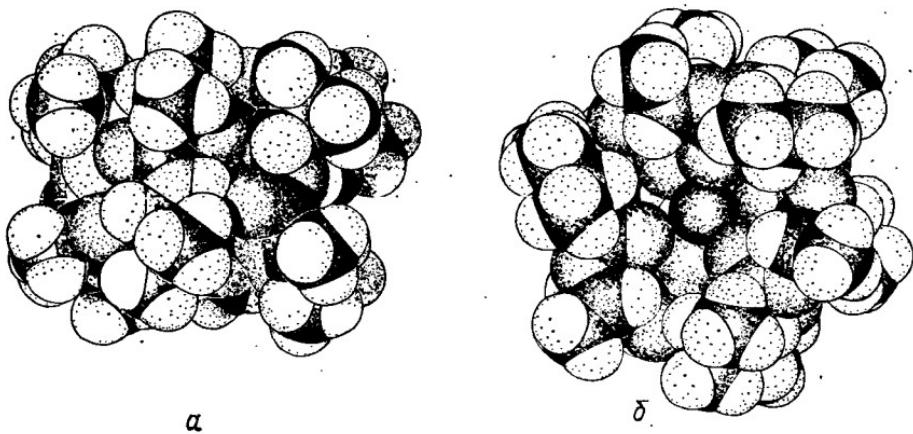


Рис. 3. Пространственные модели комплекса валиномицина с K^+ .

a — вид «сверху», демонстрирующий оптимальное соответствие гостя и хозяина; *b* — вид сбоку, показывающий липофильную внешнюю оболочку комплекса. Катион металла полностью закрыт.

Ограниченнaя подвижность дeпсипeтидного лигандa в комплексе вызванa шестью водородными связями. Так, валиномицин не может приспосабливаться к катионам различного радиусa, что и обусловливает его высокую селективность. В то время как K^+ обладает оптимальным размером для заполнения полости лигандa, катион Na^+ слишком мал, чтобы полностью взаимодействовать со всеми эфиpными атомами кислорода, и не может быть связан в комплекс без энергетически невыгодного разрыва внутримолекулaрных водородных связей. Однако Cs^+ в качестве гостя слишком велик, чтобы разместиться в связывающем центре хозяина (см. ионные радиусы в табл. 1),

Таблица 1. Ионные радиусы и плотности заряда катионов щелочных и щелочноземельных металлов

Ион	$r, \text{ \AA}$	Плотность заряда, $10^{-20} \text{ Кл/}\text{\AA}^3$
Li^+	0,68	12,1
Na^+	0,95	4,46
K^+	1,33	1,62
Pb^+	1,48	1,18
Cs^+	1,69	0,79
Be^{2+}	0,35	178
Mg^{2+}	0,66	26,8
Ca^{2+}	0,99	7,90
Sr^{2+}	1,12	5,46
Ba^{2+}	1,34	3,17

и поэтому валиномицин образует комплексы с Cs^+ труднее, чем с K^+ . По-видимому, ассоциация с Cs^+ приводит к стерическому напряжению в скелете лигандa и (или) значительному ослаблению водородных связей.

Только рубидий, ионный радиус которого близок к ионному радиусу калия, связывается так же эффективно. Рентгеноструктурный анализ комплекса валиномицина с $RbAuCl_4$ показал, что его структура практически такая же, как и структура комплекса с K^+ , и октаэдрическая клетка, образованная атомами кислорода, шире лишь на 0,04 Å, что обусловлено небольшим вращением эфиpных связей [21].

Многочисленные спектроскопические исследования [22--28] и расчеты конформационной энергии [29] комплекса валиномицина с K^+ в растворе хорошо согласуются с данными кристаллографических исследований. Однако такое соответствие не наблюдается для несвязанной формы антибиотика.

Как показано на рис. 1, в первичной структуре валиномицина имеется потенциальный центр симметрии третьего порядка. Однако рентгеноструктурный анализ свободной молекулы показал, что данная симметрия в кристаллическом состоянии не сохраняется [30—33]. Вместо этого макроцикл приобретает несколько эллипсоидальную форму с псевдоцентром симметрии (рис. 4), которая стабилизируется шестью внутримолекулярными водородными связями между группами N—H...O=C. Из этих связей четыре относятся к вышеупомянутому типу $4\rightarrow 1$ и включают амидные группы NH и CO; соответствующие рас-

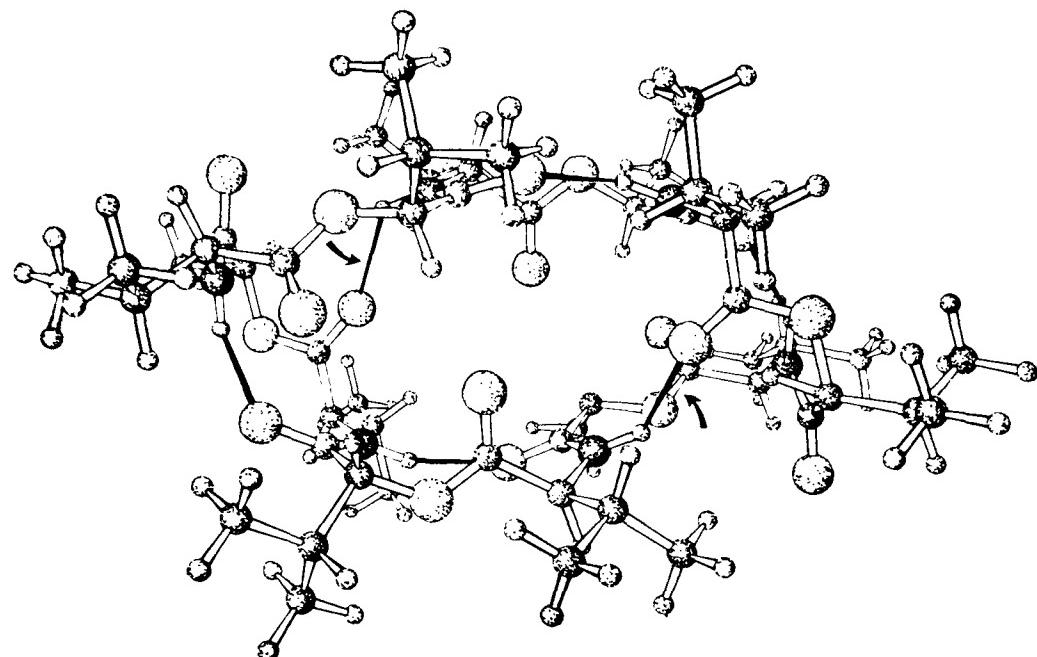


Рис. 4. Кристаллическая структура свободного валиномицина. Две водородные связи типа $5\rightarrow 1$ показаны стрелками.

стояния N ... O составляют 2,81—3,13 Å (в среднем 2,95 Å) [32]. Остальные две водородные связи относятся к редкому типу $5\rightarrow 1$, который впервые был обнаружен именно в валиномицине. Акцепторами в этих связях служат эфирные, а не амидные атомы кислорода, и они значительно слабее, чем связи типа $4\rightarrow 1$. В этих связях среднее расстояние N...O равно 3,05 Å, и углы N—H...O значительно отклоняются от величины 180°. В противоположность водородным связям типа $4\rightarrow 1$ связи типа $5\rightarrow 1$ образуют в структуре 13-членные циклы, как показано на рис. 5, б.

Овальная форма свободного валиномицина обусловлена главным образом связями типа $5\rightarrow 1$. Более того, благодаря этим связям два карбонильных атома кислорода сложноэфир-

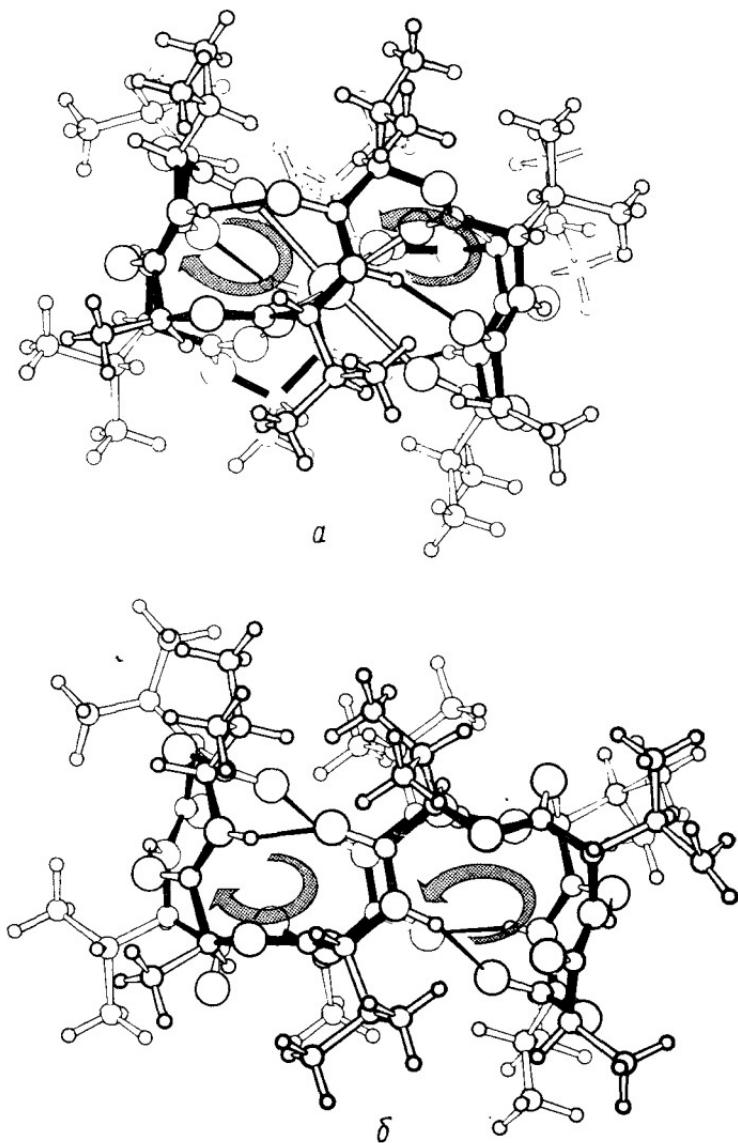


Рис. 5. Водородные связи в комплексе валиномицина с K^+ и в свободном антибиотике.

a — вид сбоку структуры комплекса калия с валиномицином, показывающий 10-членные циклы, образованные водородными связями типа $4\rightarrow 1$; жирными линиями выделены связи С—С основного скелета; *б* — вид сбоку молекулы свободного валиномицина; показаны 13- и 10-членные циклы, образованные водородными связями типов $5\rightarrow 1$ и $4\rightarrow 1$ соответственно.

ных групп ориентированы в сторону внешней поверхности молекулы (см. рис. 4). Эти атомы могут инициировать комплексообразование с ионом металла до попадания его в полость лиганда. На основе этого предположения Смит и Дуэкс разработали упрощенную модель процесса комплексообразования [33, 34]. Они предположили, что вслед за образованием первоначального непрочного комплекса с ионом калия обе водородные связи типа $5 \rightarrow 1$ разрываются, в результате чего все другие эфирные атомы кислорода вступают во взаимодействие с катионом и поочередно замещают молекулы его сольватной оболочки.

Три проведенных рентгеноструктурных исследования несвязанного валиномицина обнаружили в действительности пять независимых структур молекулы. Все они имеют в основном одну и ту же конформацию, хотя кристаллы были выделены из растворителей с различной полярностью и имели различный тип молекулярной упаковки и неодинаковое содержание растворителя. Эти результаты показывают, что конформация молекул валиномицина в кристалле практически не зависит от факторов, определяющих тип кристаллической упаковки, а также позволяют предположить, что в растворе встречается та же форма с низкой энергией, что и в кристалле, по крайней мере в неполярных растворах, когда в образовании водородных связей не участвует растворитель [34].

Для установления конформации валиномицина в различных растворителях применялись спектроскопические методы, такие, как ЯМР, КР, ИК, дисперсия оптического вращения и круговой диахроизм [35—45], а также расчеты конформационной энергии [46]. Однако убедительных доказательств существования в растворе конформации с водородными связями типа $5 \rightarrow 1$, как в твердом состоянии, получено не было. Овчинников и сотрудники обнаружили, что конформации свободного валиномицина сильно зависят от полярности растворителя. Они предположили существование равновесия трех основных форм, обычно определяемых как А, В и С (рис. 6) [45]. Предполагается, что форма А существует главным образом в неполярных растворителях, таких, как CCl_4 , октан и др. В ее «браслетоподобной» структуре имеется шесть внутримолекулярных водородных связей типа $4 \rightarrow 1$ между группами $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$. Так, в неполярных растворителях, по-видимому, сохраняется симметрия молекулы третьего порядка, предполагаемая ее первичной структурой (рис. 1). Однако результаты изучения КР-спектров связанных водородными связями эфирных групп $\text{C}=\text{O}$ валиномицина в неполярных растворителях показали, что конформер, обнаруживаемый в кристаллической форме, существует и в растворе [42]. Дэвис и Абу Халед [35] пола-

гают, что рассчитанные на основании ПМР-спектров валиномицина в CDCl_3 константы дальнего спин-спинового взаимодействия свидетельствуют в пользу усредненной во времени конформации, содержащей водородные связи двух типов ($4 \rightarrow 1$ и $5 \rightarrow 1$), быстро переходящие одна в другую. На основании расчетов конформационной энергии Мэгрэ и Пульман [46] пришли к выводу, что асимметрический конформер, обнаруживаемый в кристаллах, является одной из трех возможных структур, существующих в растворах. Недавно методом ПМР-спектропии установлено, что свободный валиномицин в фосфолипид-

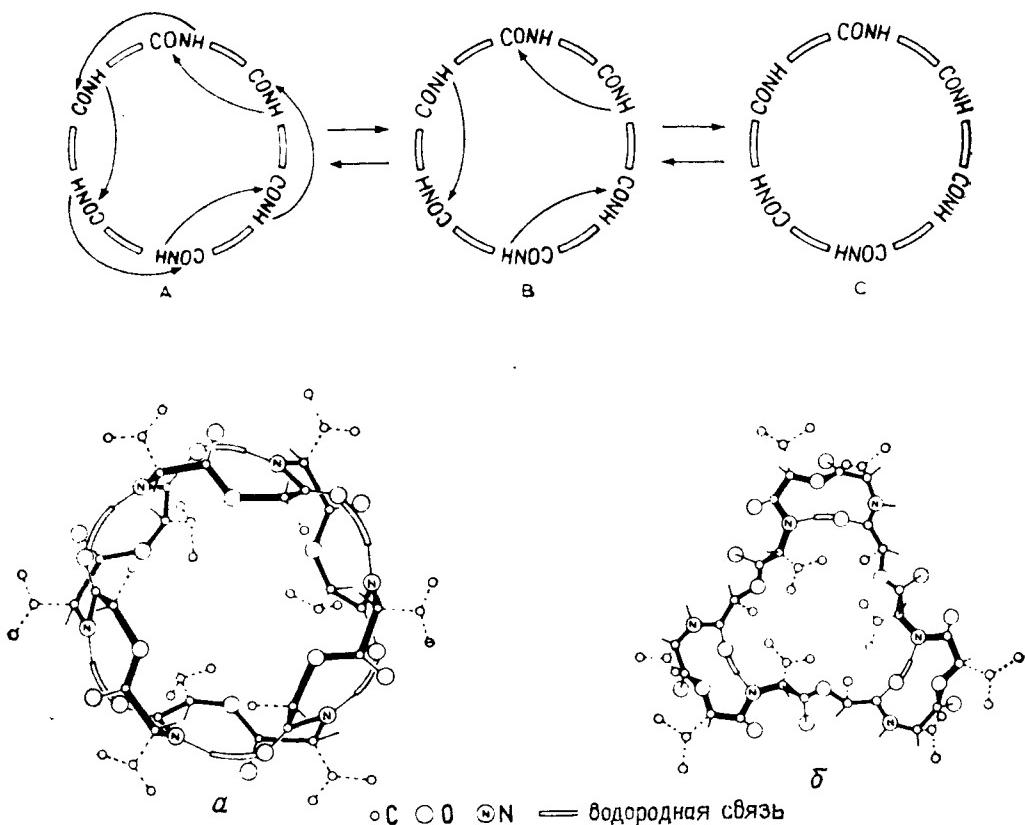


Рис. 6. Равновесие, существующее между тремя основными формами валиномицина в растворе. Форма А (а) предположительно имеет браслетоподобную конформацию, форма В (б) напоминает пропеллер [15].

ных биослоях имеет ту же конформацию, что и в неполярных растворителях. Это предполагает, что свободный переносчик предпочтительно находится в неполярном внутреннем пространстве бислоя [43].

В растворителях средней полярности преобладает пропеллероподобная форма В модели Овчинникова с тремя внутримоле-

кулярными водородными связями. Для растворов в полярных растворителях была предложена форма С, где все группы NH валиномицина связаны водородными связями с молекулами растворителя. Кроме того, опытами по поглощению ультразвука были обнаружены дополнительные конформеры, в различной степени связанные водородными связями [44]; считается, что они являются интермедиатами описанных основных форм [23].

Для решения вопроса о существовании водородных связей типа $5 \rightarrow 1$ большой интерес представляют структуры кристаллов синтетических аналогов валиномицина. Вызывает удивление тот факт, что водородные связи этого типа отсутствуют в свободном мезо-валиномицине, у которого α -лактат заменен α -гидроксизовалератом [47]. Все шесть водородных связей относятся к типу $4 \rightarrow 1$, и молекула принимает браслетоподобную конформацию. В изолейциномицине (валиномицин, в котором группы Val заменены на Ile) обнаружена только одна водородная связь типа $5 \rightarrow 1$ [48]. Очевидно, что данное модельное соединение является промежуточным между конформациями валиномицина и мезо-валиномицина в их кристаллических состояниях, представляющих собой крайние случаи. Разнообразие конформаций сходных по структуре соединений предполагает, что энергетические барьеры между различными формами довольно низки. Это дополнительно подтверждается исследованиями КР-спектров второй кристаллической формы валиномицина. В данной кристаллической форме, выращенной из одихлорбензола, атомы кислорода сложноэфирных групп не участвуют в водородных связях [49, 50].

2.2. Энниатины и боверицин

До недавнего времени валиномицин считался классическим монопереносчиком, образующим с ионами щелочных металлов исключительно комплексы состава 1:1. Однако в 1975 г. Ивановым [6] получены доказательства образования аддуктов валиномицина с катионом состава 2:1 и предложена для них сэндвичевая структура.

В случае энниатиновых антибиотиков данные сэндвичевые комплексы были охарактеризованы несколько лучше; их особенности рассмотрены в данном разделе. Было высказано предположение, что мембранныя активность этих соединений связана с образованием сэндвичевых комплексов [17], хотя комплексы энниатина с ионом металла состава 1:1 также существуют.

Энниатины представляют собой циклические гексадепептиды, т. е. 18-членные макроциклы, обладающие гораздо мень-

шей селективностью по отношению к катионам, чем валиномицин. Так, они одинаково эффективны как ионофоры для ионов калия, натрия и цезия [51].

Описано четыре различных соединения сходной структуры: энниатины А, В, С и боверицин. Последний продуцируется грибком *Beauveria bassiana* [52], а энниатины А, В и С могут быть выделены из различных культур *Fusarium* [53]. Общая формула этих соединений—цикло-(L-Mex-D-Hylv)₃, где X=изолейцин для энниатина А, X=валин для энниатина В и X=лейцин для энниатина С; в боверицине X=фенилаланин (рис. 7). Важным структурным отличием от валиномицина является то, что амидные атомы азота в этих соединениях метилированы. Таким образом, образование внутримолекулярных водородных связей невозможно, что делает молекулярный скелет более гибким.

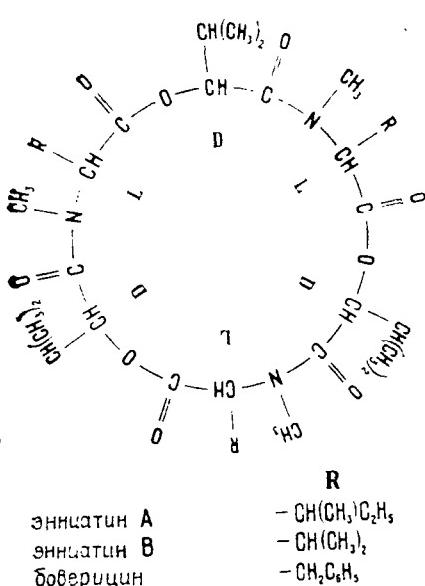


Рис. 7. Первичные структуры энниатинов и боверицина.

Овчинников и сотр. [54, 55] считают, что именно эта повышенная гибкость молекулы обусловливает пониженную селективность энниатинов по отношению к ионам щелочных металлов. На основе спектральных данных они предложили структуру комплекса состава 1 : 1 с одновалентными катионами, в соответствии с которой ион металла находится в центре полости, образованной макроциклом, и координирован всеми шестью карбонильными атомами кислорода, находящимися в вершинах октаэдра. В соответствии с этой моделью лиганд

может легко приспособиться к ионам металла различного размера, меняя ориентацию карбонильных групп. Однако, как указали Штейнрауф и Сабесан [21], подобное расположение должно привести к меньшим расстояниям $M^+ \cdots C$ (карбонильный), чем все наблюдавшиеся ранее, причем не только для катионов большого размера, но даже и для натрия. Более того, величины углов $C=O \cdots M^+$ будут иметь неблагоприятные значения в интервале $90-100^\circ$ по сравнению с $152-162^\circ$ для комплекса валиномицина — K^+ .

Структура комплекса энниатина В с подидом калия изучалась методами рентгеноструктурного анализа [56]. К сожалению, результаты исследования не позволяют определенно установить, где находится ион металла — в центральной полости

и.ли в пространстве между двумя соседними лигандами. Подобное строение имеет кристаллический комплекс синтетического *LLLL-L*-изомера эннатина В с RbNCS состава 1:1 [57]. В данном случае ионы Rb⁺ координированы пятью карбонильными атомами кислорода (тремя атомами верхней молекулы и двумя — нижней молекулы дипептида) и атомом азота роданид-аниона, образуя таким образом бесконечные сэндвичевые структуры.

Дополнительным доказательством связывания катиона металла в комплексах состава 1:1 вне полости макроцикла служит тот факт, что эти комплексы, несмотря на их большую устойчивость по сравнению с сэндвичевыми агрегатами, неэффективны при переносе через мембранны [17]. Это предполагает, что ион металла недостаточно экранирован от взаимодействий с растворителем или противоионом, что согласуется с положением иона металла вне полости макроцикла.

По сравнению с комплексами состава 1:1 сэндвичевые комплексы эннатина проявляют более высокую селективность, и константы устойчивости уменьшаются в ряду K⁺>Cs⁺>Na⁺. Кроме аддуктов со стехиометрией 2:1 для комплекса с Cs⁺ был предложен состав 3:2, так называемый «клубный сэндвич» [17].

Среди антибиотиков ряда эннатина боверицин является единственным, охарактеризованным детально. Этот переносчик представляет наибольший интерес вследствие присущей ему зависимости транспортных свойств от природы аниона [58]. Более того, в отличие от валиномицина он способен переносить ионы не только щелочных, но и щелочноземельных металлов [59]. Исследование влияния боверицина на электропроводность модельных липидных мембран при одновременном присутствии одно- и двухвалентных катионов обнаружило зависимость второго порядка между электропроводностью и концентрацией антибиотика [60, 61]. Принс, Крофтс и Штейнрауф [62] показали, что при переносе с помощью боверицина кальция через бактериальные хроматофорные мембранны он имеет наблюдаемый заряд *плюс один*.

Эти в высшей степени любопытные результаты нашли объяснение после установления кристаллической структуры комплекса боверицина с пикратом бария [61, 63]. Этот аддукт имеет димерную структуру состава 2:2 вида (Bv·Ba·Pic₃·Ba·Bv)⁺Pic⁻ (рис. 8), что совершенно уникально, поскольку три или четыре пикрат-аниона расположены в пространстве между молекулами антибиотиков. Оба иона Ba²⁺ расположены не в полостях макроциклов, а смешены в сторону центра димера, соединены мостиком из пикрат-анионов и находятся на расстоянии 4,13 Å друг от друга. Каждый из ионов металла имеет

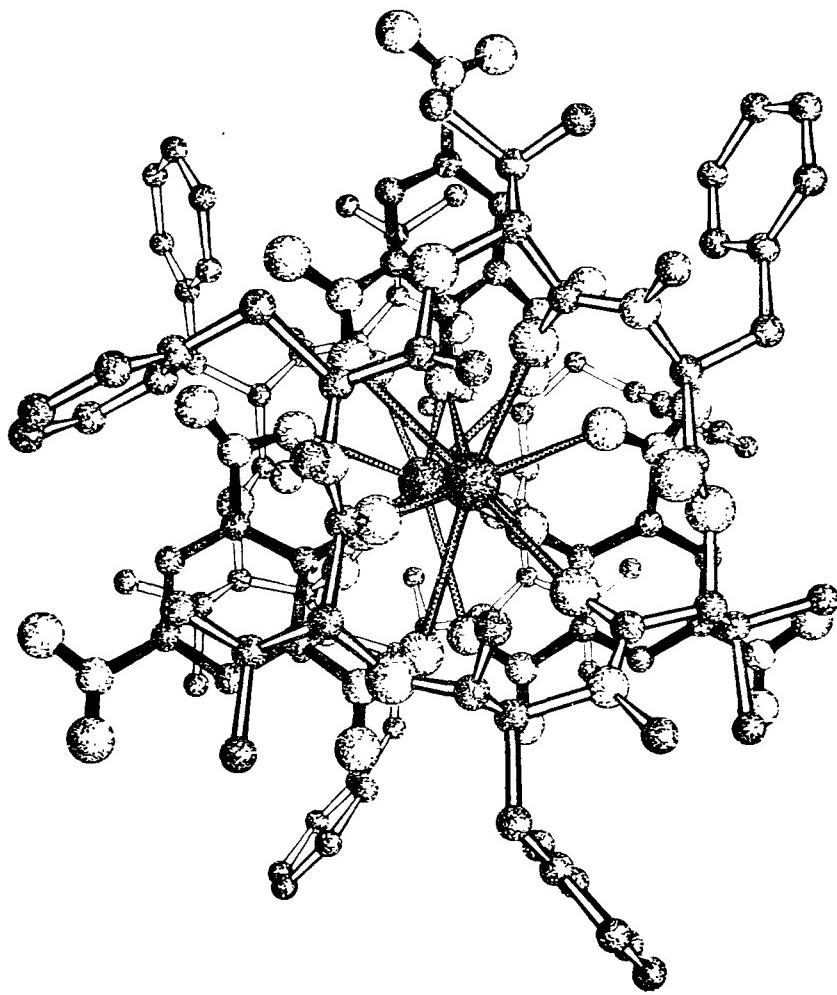


Рис. 8. Сэндвичевая структура комплекса боверицина и пикрата бария состава 2 : 2, показанная с расстояния 30 Å.

Сверху вниз: 1) «верхняя» молекула боверицина (показана жирными двойными линиями); 2) один из ионов Ba^{2+} (темная сфера); 3) три пикрат-аниона (жирные линии); 4) второй ион Ba^{2+} ; 5) «нижняя» молекула боверицина (тонкие двойные линии). Для простоты атомы водорода не показаны.

девять координационных связей: с тремя атомами кислорода амидных групп ионофора (расстояние $\text{Ba}\cdots\text{O}$ 2,64—2,77 Å), тремя фенольными атомами кислорода (по одному от каждого пикрат-аниона, расстояние $\text{Ba}\cdots\text{O}$ 2,72—2,78 Å) и с тремя атомами кислорода нитрогруппы также по одному от каждого пикрата (расстояние $\text{Ba}\cdots\text{O}$ 2,96—3,07 Å). Внешняя поверхность комплекса боверицина с пикратом бария сильно гидрофобна вследствие ориентации изопропильных, N-метильных и фенильных групп во внешнюю сферу молекулы. Объемистые фениль-

ные остатки эффективно экранируют размещенные внутри пикрат-ионы.

Обнаружена также вторая кристаллическая модификация сэндвичевого комплекса состава 2 : 2, обладающая той же структурой, за исключением несколько иной ориентации фенилаланильных остатков [64]. Это показывает, что описанное расположение является несомненно очень устойчивым. Более того, кристаллы соответствующих комплексов с пикратами калия [61] и рубидия [65], очевидно, содержат аналогичные кластерные фрагменты.

Весьма вероятно, что мембраноактивным является именно данный комплекс боверицина с ионом металла, поскольку это единственная структура, способная объяснить вышеупомянутые особенности процесса транспорта ионов при помощи боверицина. Прежде всего она объясняет суммарный заряд плюс один комплекса ионофора. *In vivo* пикрат-ионы замещаются карбоксилат-анионами, проявляющими аналогичную хелатообразующую активность.

Структура свободного боверицина изучалась при помощи рентгеноструктурного анализа монокристалла [65]. Установлено, что, за исключением небольшого вращения боковых цепей, его конформация почти полностью идентична конформации связанного антибиотика. Аналогичные выводы были сделаны в результате спектроскопического исследования свободного лиганда в полярных растворителях [54] и расчетов конформационной энергии [65, 66].

Из исследований структуры боверицина и его пикратных комплексов можно сделать два вывода.

1. Данные рентгеноструктурного анализа позволили установить связь структуры с активностью биологических молекул. Именно рентгеноструктурный анализ комплекса пикрата бария с боверицином позволил понять сущность зависимости активности антибиотика от природы аниона. Все спектроскопические методы не позволили это сделать.

2. Ионофоры проявляют различные типы связывания. В то время как валиномицин для замещения сольватной оболочки иона металла и его размещения в полости макроцикла претерпевает конформационные превращения, сопровождающиеся разрывом водородных связей, боверицин не приспособливает свою конформацию к иону, но липофилизирует полярную частицу гостя, капсулируя комплекс катион — анион целиком. Поскольку полость хозяина утрачивает свою функцию как селективного связывающего центра, данный процесс менее катионоспецифичен. Однако вследствие анионной специфичности он тем не менее представляет высокий уровень молекулярной организации.

3. Макротетралиды: кубические клетки для ионов щелочных металлов

Объяснение более или менее выраженной ионной селективности десипептидов валиномицина и энниатина, описанных в разд. 2, их структурными особенностями является несколько гипотетическим. Действительно, данные полного рентгеноструктурного анализа имеются только для комплексов с единичными ионами, т. е. K^+ с валиномицином и Ba^{2+} с боверицином. Однако детальное исследование особенностей структуры, определяющих селективность к ионам металлов, должно основываться на целом наборе сравнимых данных о структурах комплексов с различными ионами металлов разного размера. К счастью, для макротетралидных антибиотиков такая информация была получена в результате большого числа рентгеноструктурных исследований как некоторых свободных ионофоров [81—83], так и их комплексов с ионами щелочных металлов (за исключением лития) [84—89] и NH_4^+ [90—92] (табл. 2 и 3).

Макротетралидные антибиотики представляют собой 32-членные циклические тетралактоны, которые можно выделить из различных актиномицетов. Известно пять гомологов с общей формулой, приведенной на рис. 9, называемые нонактин, монак-

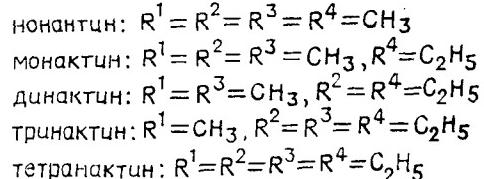
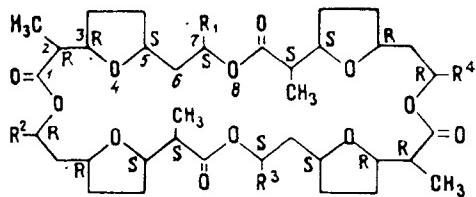


Рис. 9. Первичные структуры макротетралидных нактинов.

тин и т. д. по числу метильных групп, замещенных на этильные. Эти соединения построены из четырех фрагментов ω -гидрокси-карбоновых кислот чередующегося энантиомерного состава, соединенных друг с другом в результате этерификации.

Эти ионофоры, часто называемые *нактинами*, проявляют высокую селективность как при образовании комплексов с ионами щелочных металлов [93, 94], так и при переносе ионов через биологические и искусственные мембранны [95, 96]. В ацетоне устойчивость их комплексов с K^+ повышается приблизительно в 100 раз по сравнению с устойчивостью соответствующих комплексов с Na^+ . Интересно, что эта селективность еще более повышается при введении в скелет лиганда дополнительных этильных групп [96]. Общая последовательность селективности для ионов щелочных металлов, проявляемая макротетралидами,

Таблица 2. Данные рентгеноструктурного анализа комплексов дипептидов (число и длина координационных связей).

Длины связей в этой и последующей таблицах взяты из оригинальных работ или рассчитаны по Cambridge Crystallographic Data Package [343]. В тех случаях, когда численные данные не приведены, в вышеуказанных источниках отсутствуют кристаллографические координаты. Прочерк указывает, что данный гетероатом не координируется с центральным ионом.

Соединение ^a	Коор-динационное число	Длины связей, Å			Примечание	Литера-тура
		M—O	M—анион	M—раство-ритель		
[Валиномицин·K] ⁺ I ₈ ⁻ /I ₅ ⁻	6	2,69—2,83	—	—		19
[Валиномицин·K] ⁺ AuCl ₄ ⁻	6	—	—	—		18
[Валиномицин·Rb] ⁺ AuCl ₄ ⁻	6	—	—	—		21
[Пролиномицин·Rb] ⁺ Pic ⁻	6	—	—	—	Пептидный аналог валиномицина	67
[Энниатин B·K] ⁺ I ⁻	6	2,6—2,8	—	—		56
[LDLLDL-Энниатин B·RbNCS]	6	2,88—2,98	3,06	—	Бесконечный спиральный сэндвичевый комплекс	57
Энниатин B·6,25 H ₂ O·Na ⁺ Ni ²⁺ (NO ₃) ₃	6	—	—	—	Na ⁺ и Ni ²⁺ расположены вне центральной полости	68
[(Боверицин) ₂ ·Ba ₂ ·(Pic) ₃] ⁺ Pic ⁻	9	2,64—2,77	2,72—3,07	—	Сэндвичевый комплекс 2:2	61, 63
[Антаманид·Li ⁺ (MeCN)] ⁺ Br ⁻	5	2,04—2,23	—	2,07		69, 70
[Phe ⁴ , Val ⁶ -антаманид·Na·(EtOH)] ⁺ Br ⁻	5	2,25—2,36	—	2,28		69

^a Pic — пикрат.

Таблица 3. Результаты исследования свободных депептидов методами рентгеноструктурного анализа

Соединение	Состав ^a	Примечание	Литература
Валиномицин	Цикло-(D-Hylv-D-Val-L-Lac-L-Val) ₃	Содержит две водородные связи типа 5→1	30—33
Изолейциномицин	Цикло-(D-Hylv-D-Ile-L-Lac-L-Ile) ₃	Содержит одну водородную связь типа 5→1	48
<i>мезо</i> -Валиномицин	Цикло-(D-Hylv-D-Val-L-Hylv-L-Val) ₃	Содержит одну водородную связь типа 4→1	47
(Me·Ala ²) Валиномицин		Конформация близка к конформации исходного валиномицина	71, 73
(Me·Ala ^{2,6}) Октавалиномицин	Цикло-(D-Hylv-L-Ala-L-Lac-L-Val) ₂	Содержит водородные связи типов 5→1 и 3→1	72, 73
Энниатин В	Цикло-(L-Me-Val-D-Hylv) ₃	В молекулярной полости находятся две молекулы воды	57, 73—75
D ₁ L ₁ LLL-Энниатин В			76
Боверицин	Цикло-(L-N-Me-Phe-D-Hylv) ₃	Конформация аналогична конформации в комплексе с Ba ²⁺	65
Антаманид	Цикло-(Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe)	Четыре молекулы воды образуют внутримолекулярные мостики	77
(Phe ⁴ , Val ⁶) Антаманид	Цикло-(Val-Pro-Pro-Phe-Phe) ₂	Три молекулы воды образуют внутримолекулярные мостики	78—80

^a Hylv — гидроксизовалерат.

имеет следующий вид: $K^+ > Rb^+ > Cs^+ \approx Na^+ \gg Li^+$, т. е. идентична последовательности селективности, проявляемой валиномицином. Однако в отличие от валиномицина комплексы с NH_4^+ еще устойчивее, чем с ионами K^+ .

Наиболее полные структурные данные по макротетралидам относятся к *ионактину* и *тетранактину*. Структуры обоих этих антибиотиков в свободном состоянии были проанализированы методами рентгеноструктурного анализа [81, 82]. Удивление вызывает тот факт, что их конформации значительно отличаются друг от друга. В то время как ионактин существует в пространственной форме с симметрией S_4 (рис. 10), молекула тетрактина имеет несколько вытянутую форму (рис. 11). Квантово-механические расчеты показали что второй конформер примерно на 25 кДж/моль стабильнее первого [87]. Недавно методом рентгеноструктурного анализа установлено что свободный *динактин* имеет асимметричную структуру, являющуюся примерно промежуточной между конформациями ионактина и тетранактина. Действительно, в ряду этих соединений конформер динактина обладает минимальной конформационной энергией [83].

Спектроскопические исследования соответствующих конформаций в растворах показали, что макроциклический скелет свободных макротетралидов обладает значительной свободой вращения [97—99]. По-видимому, все типы конформеров, обнаруживаемые в кристаллическом состоянии, присутствуют и в растворе.

При образовании комплекса эти ионофоры претерпевают значительные конформационные перегруппировки, приводящие главным образом к повороту карбонильных атомов кислорода сложноэфирных групп внутрь молекулы. Так же, как и в случае валиномицина, но в противоположность боверицину, во всех комплексах макротетралидов с ионами связывающим центром служит центральная полость лиганда. Хотя ионактин и монактин различаются в свободном состоянии, их комплексы с катионами щелочных металлов сходны по своим конформациям. Более того, общая структура этих комплексов сохраняется при замене катиона одного щелочного металла на другой. Например, на рис. 12 приведена пространственная структура комплекса ионактина с Na^+ . Ион гостя удерживается восемью координационными связями с четырьмя карбонильными атомами кислорода сложноэфирных групп и четырьмя эфирными атомами кислорода тетрагидроурановых остатков в комплексе с более или менее искаженной кубической структурой. Эти структуры имеют все необходимое для эффективного транспорта ионов щелочных металлов. Периферия молекулы комплекса сильно гидрофобна. Это прежде всего верно для тетранактиновых комплексов, у которых эфирные атомы кислорода экранированы от перифе-

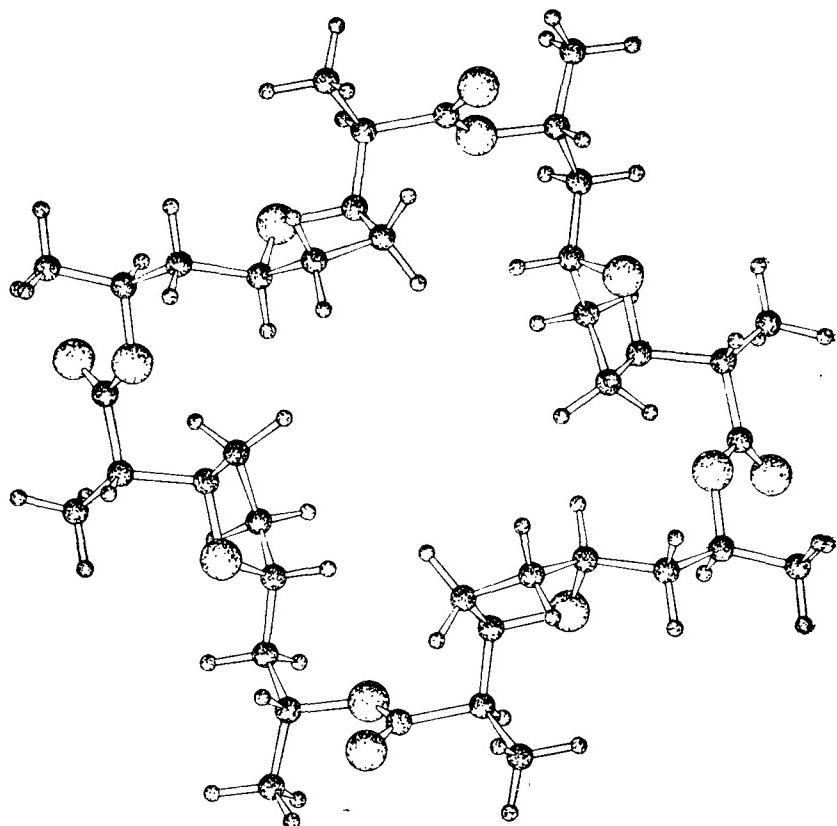


Рис. 10. Пространственная структура свободного ионактина.

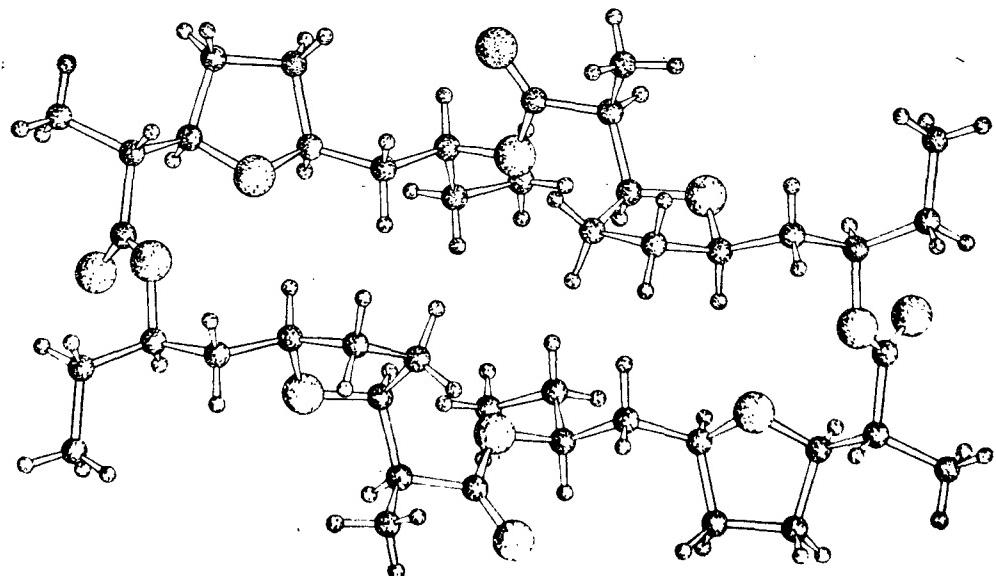


Рис. 11. Кристаллическая структура тетраактина.

рии этильными группами [87]. В то же время ионактин, в составе которого эти группы отсутствуют, обладает в своих комплексах несколько менее липофильной поверхностью, что может объяснить упоминавшуюся выше несколько повышенную устойчивость комплексов ионактина по сравнению с комплексами тетранактина.

Итак, если основные пространственные структуры всех комплексов аналогичны, как можно объяснить их различную устойчивость? В действительности катионная селективность определяется именно тонкими отличиями структур. В комплексах K^+ [84, 85, 87] расстояния между ионом калия и эфирными атомами кислорода несколько больше, чем расстояние между ионом калия и карбонильными атомами кислорода; последние близки к сумме ионного радиуса K^+ (1,33 Å) и вандерваальсова радиуса кислорода (1,40 Å). Когда ион калия замещается на ион нат-

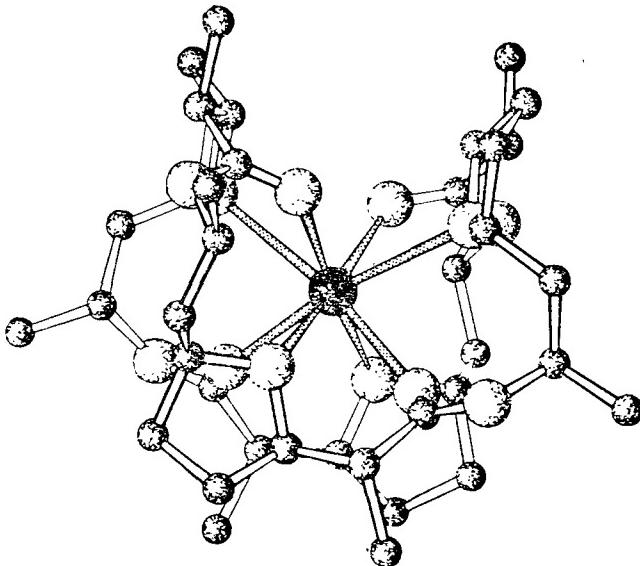


Рис. 12. Структура комплекса ионактина с Na^+ (атомы водорода не показаны).

рия, карбонильные атомы кислорода приближаются к иону металла (расстояния $Na^+...O$ 2,40—2,45 Å), но эфирные атомы кислорода тетрагидрофурановых остатков не способны к этому из-за внутримолекулярных стерических затруднений [86, 87]. Расстояния $N^+...O$ (простой эфирный) составляют 2,70—2,94 Å, т. е. гораздо больше, чем 2,35 Å — сумма вандерваальсова радиуса атома кислорода и ионного радиуса натрия, что значительно ослабляет электростатическое взаимодействие и приводит к искажению кубической координационной структуры. Пустота лиганда способна приспособиться к меньшему объему

иона гостя лишь частично, что и объясняет меньшую устойчивость комплексов Na^+ . Связывание ионов лития нонактинами не наблюдалось [89]. Очевидно, ионный радиус Li^+ ($0,60 \text{ \AA}$) слишком мал для эффективного взаимодействия со всеми атомами кислорода лиганда. Более того, образованию комплекса может помешать высокая энергия гидратации лития ($\Delta G_{\text{г}}^0 = -503 \text{ кДж/моль}$).

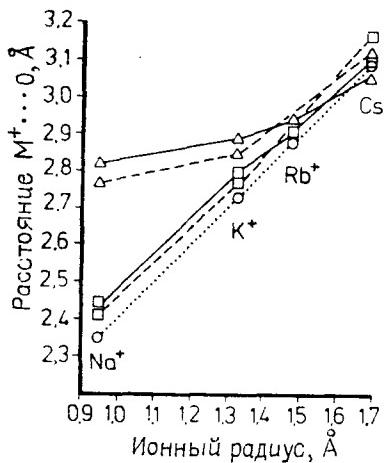


Рис. 13а. Зависимость расстояния между ионом щелочного металла и донорными атомами лиганда в комплексах макротетралидных антибиотиков от ионного радиуса катиона по результатам рентгеноструктурных исследований [89].

Данные для нонактина показаны штриховыми и точечными линиями, для тетранактина — сплошными. Δ среднее расстояние между катионом и простыми эфирными атомами кислорода; \square среднее расстояние между катионом и карбонильными атомами кислорода; \circ сумма ионного радиуса центрального атома и вандерваальсов радиуса атома кислорода (теоретическое расстояние $M^+...O$).

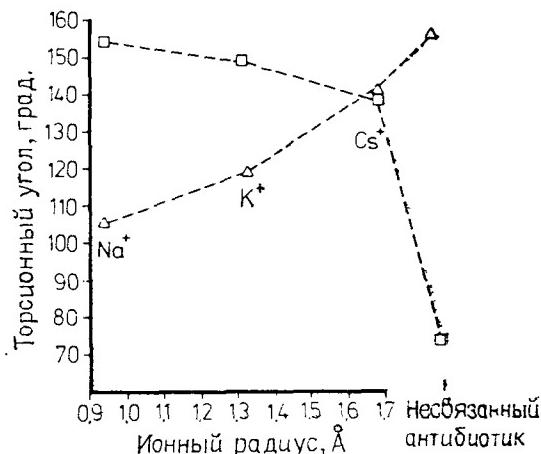


Рис. 13б. Зависимость величины торсионных углов при эфирных связях в комплексах нонактина от ионного радиуса катиона.

Δ связь C(7)—O(8); \square связь C(1)—C(2). Нумерация атомов приведена на рис. 9.

На рис. 13а приведена зависимость определенных методом рентгеноструктурного анализа расстояний между ионом щелочного металла и карбонильными и простыми эфирными атомами кислорода в различных комплексах нонактина и тетранактина от ионного радиуса гостей. Введение в макроциклическую полость более крупных ионов, таких, как Rb^+ и Cs^+ , ведет к ее расширению, что приводит к некоторому смещению карбонильных атомов кислорода и к увеличению углов вращения по сложноэфирным связям, как показано на рис. 13б для комплексов

нонактина. Тот факт, что расстояние $Cs^+...O$ (простой эфирный) меньше суммы ионного радиуса Cs^+ и вандерваальсова радиуса атома кислорода, показывает, что в комплексе тетранактина с цезием в молекуле лиганда имеется стерическое напряжение, что и объясняет его пониженную устойчивость [89].

Конформации комплексов нактина с катионами щелочных металлов в растворах изучались методами ЯМР- [97, 98, 100, 101], ИК- [102] и КР-спектроскопии [103, 104] (табл. 4 и 5). Во всех этих исследованиях были обнаружены структуры, поч-

Таблица 4. Литературные данные по кристаллическим структурам комплексов нактина и боромицина с координационным числом 8

Соединение	Длины связей, Å		Примечание	Литература
	M—O(карбонильный)	M—O(простой эфирный)		
[Нонактин·Na] ⁺ NCS ⁻	2,40—2,44	2,74—2,79		86
[Нонактин·K] ⁺ NCS ⁻	2,73—2,81	2,81—2,88		84, 85
[Нонактин·Cs] ⁺ NCS ⁻	3,13—3,18	3,07—3,16		89
[Тетранактин·Na] ⁺ NCS ⁻	2,43—2,45	2,70—2,94		87, 88
[Тетранактин·K] ⁺ NCS ⁻	2,75—2,81	2,85—2,92		87, 88
[Тетранактин·Rb] ⁺ NCS ⁻	2,88—2,93	2,90—2,98		87, 88
[Тетранактин·Cs] ⁺ NCS ⁻	3,06—3,16	3,03—3,10		89
[Дезвалиноборомицин·Rb]	—	2,80—3,17 ^a	Анионный лиганд — это комплекс Бёзекена борной кислоты с макродиолидом	105, 106

^a Включены координационные расстояния до гидроксильных и сложноэфирных атомов кислорода.

Таблица 5. Несвязанные макротетралидные антибиотики и боромицин

Соединение	Примечание	Литература
Нонактин	Молекула обладает симметрией S_4	81
Динактин	Молекула принимает перекрученную асимметричную конформацию	83
Тетранактин	Молекула имеет довольно удлиненную форму	82
Дезвалинодезбороноборомицин	Скелет лиганда имеет практически ту же конформацию, что и комплекс Rb ⁺ с дезвалиноборомицином	106

ти идентичные найденным в кристаллическом состоянии. В то время как в комплексах макротетралидов с катионами щелочных металлов расстояния между ионом металла и простым эфирным атомом кислорода обычно больше, чем соответствующие расстояния до карбонильного атома кислорода (см. рис. 13), для комплексов с NH_4^+ наблюдается противоположная тенденция [90—92]. В данном случае гость связан с *эфирными атомами кислорода* четырьмя сильными водородными связями $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ (расстояние $\text{N}\cdots\text{O}$ около 2,86 Å), в то время как с более удаленными карбонильными атомами кислорода он лишь слабо взаимодействует электростатически $\text{N}^+\cdots\text{O}^-$ (среднее расстояние $\text{N}\cdots\text{O}$ 3,00—3,07 Å). Наиболее вероятно, что именно это дополнительное взаимодействие гость — хозяин посредством водородных связей объясняет высокую устойчивость комплексов нактина с NH_4^+ .

4. Полиэфирные антибиотики: псевдополости

4.1. Классификация

Ионофоры, которые рассматриваются в этом разделе, называются *нигерициновыми антибиотиками*, поскольку в ряду этих соединений первым был открыт нигерицин [1]. Другие общепринятые названия — это *карбокислотные ионофоры* и *полиэфирные антибиотики*, определяющие существенные структурные черты этих биомолекул, являющихся уникальными среди всех рассматривавшихся нами ионофоров, поскольку они линейны и содержат 1) концевую карбоксильную группу, 2) одну или две гидроксильные группы на другом конце молекулы и 3) несколько простых эфирных атомов кислорода в тетрагидрофuranовых и тетрагидропирановых циклах, которые могут быть либо соединенными в спиро-циклы, либо раздельными.

В отличие от вышеописанных нейтральных переносчиков, образующих положительно заряженные комплексы с катионами, полиэфирные антибиотики с одноосновными ионами металлов образуют нейтральные соли $\text{L}-\text{M}^+$, поскольку их карбоксильная группа диссоциирована при физиологических значениях рН. Недавно, однако, было показано, что они могут выступать как нейтральные ионофоры и образовывать заряженные комплексы состава LHM^+ [107, 108].

Некоторые из карбокислотных ионофоров способны связывать двухвалентные катионы. Различные члены семейства нигерицина можно классифицировать по наличию или отсутствию у них этой способности. В соответствии с Уэстли [109, 110] ионофоры, не способные транспортировать двухвалентные катионы, называются *одновалентными полиэфирами*. Некоторые из

них приведены на рис. 14. Они могут быть далее разделены на две подгруппы, различающиеся по тому, содержат ли они гексапиранозильный остаток, присоединенный к поликлиническому лиганду, или нет. Первый тип антибиотиков, таких, как дианемицин, леноремицин и A204A, называются *одновалентными моно-гликозидными полиефирными антибиотиками*. В антибиотике A204A сахарный фрагмент присоединен как α -гликозид, а в других членах этого класса — как β -гликозид.

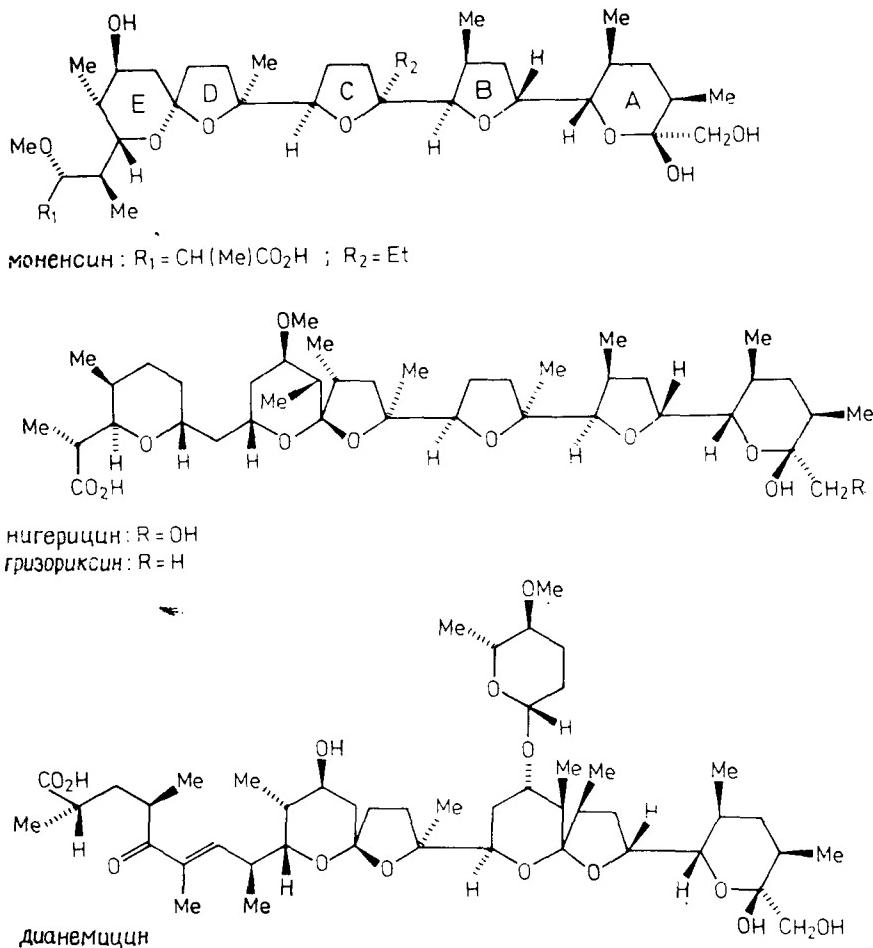


Рис. 14. Некоторые одновалентные полиефирные антибиотики, упоминаемые в тексте.

Количество *двуихвалентных полиефирных антибиотиков* гораздо меньше, чем одновалентных. Наиболее известные представители — это лазалоцид, ранее известный как антибиотик X-537A и A23187. В последнее время были обнаружены лизоцеллин [111], иономицин [112, 113] и антибиотик X-14547A [114] (рис. 15). В действительности, кальций-специфичные ионофоры

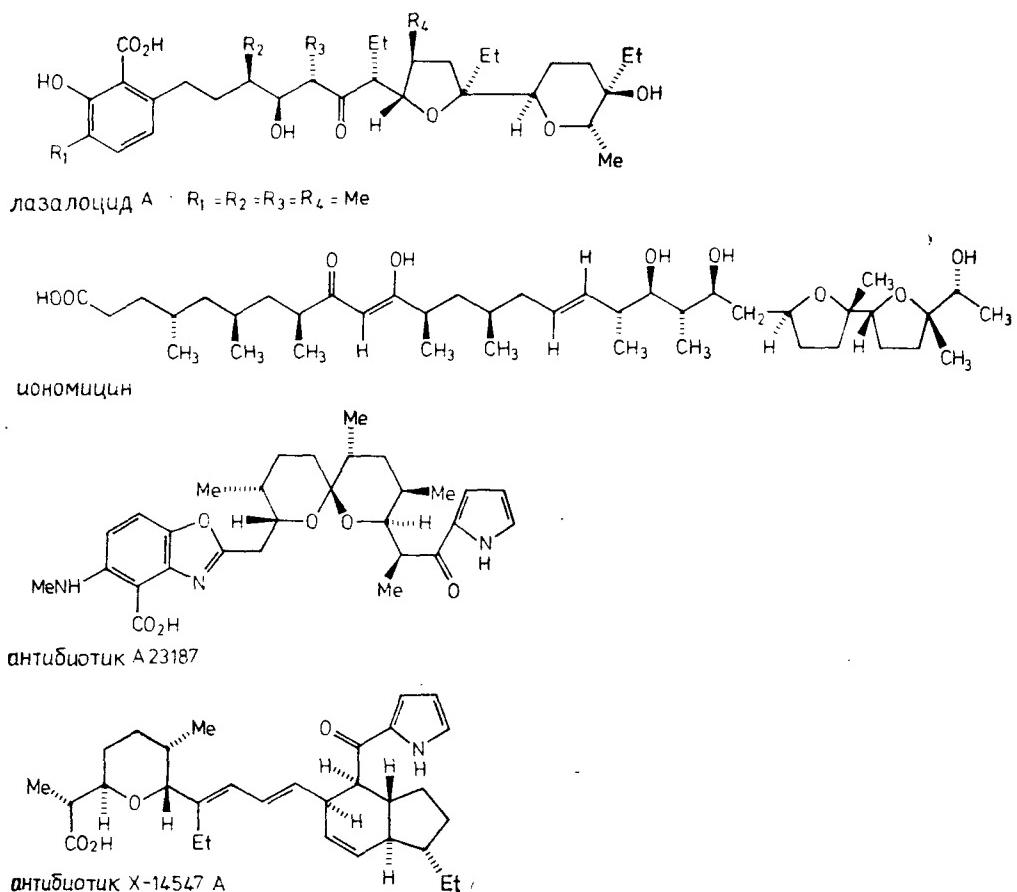


Рис. 15. Двухвалентные антибиотики и антибиотики — простые эфиры пиррола, упоминаемые в тексте.

A23187 и X-14547A должны быть классифицированы как пиррольные эфиры, поскольку они содержат только две или одну простую эфирную функцию соответственно. Они являются единственными к настоящему времени монокарбоксильными биононофорами, содержащими азот.

В табл. 6 приведены ионные селективности, проявляемые полиэфирными антибиотиками. Они несколько ниже, чем селективности нактинов, но в некоторых случаях все еще довольно значительны. Так, моненсин специфичен к ионам Na^+ , а нигеринцин — к ионам K^+ [115, 116].

Обнаружение у лазалоцида и A23187 свойств переносчиков кальция стимулировало многочисленные исследования их физиологической активности [117] и было показано, что эти реагенты являются потенциальными сердечно-сосудистыми средствами. В целом полиэфирные антибиотики эффективны против

Таблица 6. Ионная селективность полиэфирных антибиотиков

Моненсин	$\text{Na}^+ \gg \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Li}^+ > \text{Cs}^+$
Нигерицин	$\text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Na}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$
Дианемицин	$\text{Na}^+ \approx \text{K}^+ > \text{Rb}^+ \approx \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$
Лазалоцид А	$\text{Ba}^{2+} \gg \text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ \approx \text{K}^+ > \text{Na}^+ \approx \text{Ca}^{2+} \approx \text{Mg}^{2+} > \text{Li}^+$

граммоположительных бактерий, и утверждается, что некоторые из них являются сильными инсектицидами или пестицидами [109]. Хотя клиническое применение сдерживается их токсичностью, почти все эти антибиотики крайне важны как коккодиостатики в птицеводстве.

Возможно, что именно практическая полезность этих соединений стимулировала поиск новых членов семейства нигерицина. До настоящего времени из различных *Streptomycetes* было выделено более 45 индивидуальных полиэфирных антибиотиков, и каждый год появляется еще несколько новых. Структуры большинства из них определены рентгеноструктурным анализом, так что имеется довольно много данных относительно конформаций лигандов.

4.2. Одновалентные полиэфирные антибиотики

Моненсин был первым полиэфирным антибиотиком, структура которого была определена методами кристаллографии. В соли с серебром анион моненсина обернут вокруг катиона и удерживается в этой конформации двумя сильными водородными связями «голова к хвосту» между карбоксильной группой и двумя гидроксильными группами концевого тетрагидропиранового фрагмента, как показано на рис. 16 [118, 119]. Две молекулы воды также участвуют в водородной связи с лигандом. Ион серебра координирован в структуре неправильной формы шестью атомами кислорода, четыре из которых являются простыми эфирными, а остальные два относятся к гидроксигруппам. Карбоксильные атомы кислорода не взаимодействуют с катионом, но участвуют в водородной связи с гидроксильными группами другого конца молекулы. Таким образом, ион металла помещен в гидрофильную полость (точнее псевдополость, поскольку лиганд линеен), а внешняя поверхность молекулы сильно липофильна, что удовлетворяет требованиям эффективного переноса через мембранны.

Недавно были опубликованы данные о кристаллической структуре трех различных комплексов моненсина с натрием [108, 120]. Один из них — комплекс с NaV_2 , в котором карбоксигруппа не депротонирована и антибиотик выступает в роли

нейтрального лиганда, а не аниона [108]. За исключением небольших различий в водородных связях, конформация молекулы весьма близка к строению серебряной соли. Это также верно в случае безводной и гидратированной форм натриевой соли моненсина [120]. Из этих данных трудно установить, до какой степени повышенная специфичность к иону натрия обусловлена свойствами конформации. Однако Штейнрауф и Сабесан [21], используя имеющиеся кристаллографические данные, провели расчеты моделей молекулы на ЭВМ. Они установили, что введение крупных катионов приведет к повороту первичной спиртовой группы кольца А (обозначения см. на рис. 14) в сторону

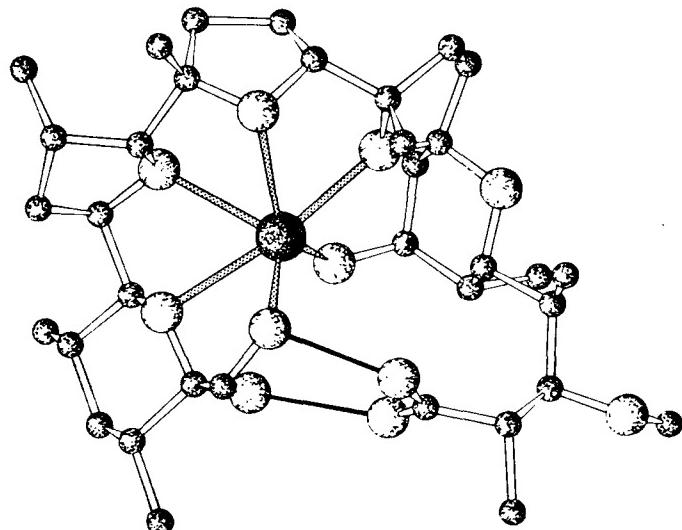


Рис. 16. Пространственная структура комплекса моненсина с Ag^+ .

Обратите внимание на две водородные связи «голова к хвосту» в нижней части рисунка, показанные тонкими линиями. Две молекулы воды, связанные водородными связями с концевыми гидроксильными группами, а также все атомы водорода не показаны.

от иона гостя, тем самым ослабляя водородную связь с карбоксильной группой и открывая атом водорода растворителю. По-видимому, это объясняет уменьшение устойчивости комплекса.

Подобная точка зрения подтверждается изучением строения комплексов гризориксина с Ag^+ и Tl^+ (ионные радиусы 1,26 и 1,47 Å соответственно) по данным рентгеноструктурного анализа [121, 122]. Для соли таллия полость, содержащая катион, слегка расширена, что приводит к ориентации одного из карбоксильных атомов кислорода во внешнюю часть молекулы, где он вступает в водородную связь с молекулой воды, отсутствующей в соли с серебром. Это указывает на несколько менее эффективное экранирование полярных групп лиганда от взаимо-

действий с растворителем в комплексе таллия. Более того, длина водородной связи «голова к хвосту» увеличивается до 2,73 Å по сравнению с 2,64 Å в соли с серебром.

Моненсин в виде свободной кислоты также изучался методами рентгеноструктурного анализа [123]. Обнаружено, что в свободном ионофоре также присутствует псевдоциклическая конформация, стабилизированная водородной связью «голова к хвосту», однако схема водородных связей несколько иная (рис. 17). Важная особенность этой структуры — наличие моле-

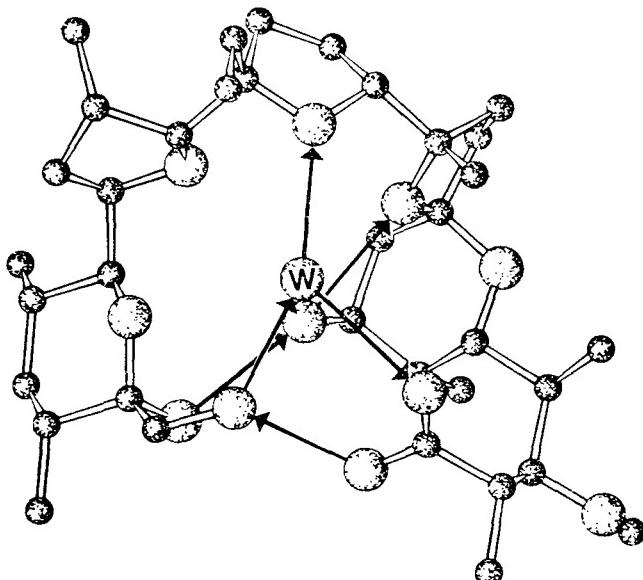


Рис. 17. Молекула свободного моненсина, показанная в том же ракурсе, что и комплекс с Ag^+ на рис. 16.

Центральную полость занимает молекула воды, обозначенная буквой W. Стрелками показано направление водородных связей от доноров к акцепторам. Атомы водорода не показаны.

кулы воды, расположенной в полости лиганда и связанной водородными связями с тремя атомами кислорода антибиотика.

Конформация свободного ионофора сравнима с конформациями, существующими в комплексах с ионами металлов. Это объясняется относительной жесткостью лиганда, обусловленной многочисленными метильными заместителями в эфирных кольцах. Более того, спиро-соединение циклов D и E препятствует вращению. Поэтому во всех опубликованных кристаллических структурах моненсина эта часть молекулы практически неизменна [120], а остальная часть лиганда проявляет ограниченную гибкость. Так, хотя изменения торсионных углов и невелики, они суммируются, приводя к смещению трех кислородных атомов почти на 2 Å при переходе от свободной к связанной форме.

Таблица 7а. Координационные и водородные связи в комплексах одновалентных полиэфирных антибиотиков с ионами металлов

Антибиотик	Катион	Общее координационное число	Число координирующих атомов кислорода в различных функциональных группах и длины координационных связей, Å			Растворитель	Число и длина водородных связей «голова к хвосту», Å	Примечание	Литература
			эфирные группы	гидроксильные группы	карбоксильные группы				
Моиенсин	Na ⁺	6	4 2,36—2,54	2 2,34; 2,45	—	—	2 2,51; 2,64	Для гидратированной соли натрия	120
	Na ⁺	6	4 2,41—2,53	2 2,35; 2,38	—	—	2 2,58; 2,62	Для безводной соли натрия	120
	Na ⁺	6	4 2,35—2,50	2 2,37, 2,42	—	—	2 2,73; 2,76	Для комплекса с NaBr	108
	Ag ⁺	6	4 2,40—2,69	2 2,43; 2,45	—	—	2 2,51; 2,65	Комплекс содержит две молекулы воды	118, 119
Нигерацин	Na ⁺	5	4 2,38—2,52	—	1 2,25	—	2 2,55; 2,75		146
	Ag ⁺	5	4 2,47—2,66	—	1 2,26	—	1 2,59		147—149
	K ⁺	7	5 2,67—3,09	1 3,06	1 2,58	—	2 2,63; 2,73	Два атома кислорода слабо взаимодействуют с K ⁺	150
Гризориксин	Ag ⁺	5	4 2,4—2,7	—	1 2,20	—	1 2,64		121
	Tl ⁺	5	4 2,6—3,0	—	1 a	—	1 2,73	Молекула воды связана водородной связью с карбоксильной группой	122

Лономицин (эмерицид, DE-3936)	Na ⁺	6	4 2,40—2,51	—	2 2,38; 2,45	—	1 2,66	151
	Ag ⁺	6	4 2,50—2,77	—	2 2,41; 2,65	—	1 2,73	
X206	Tl ⁺	6	4 2	—	2 —	—	1 1	151, 152 153, 154 155, 156
	Ag ⁺	6	2	1	—	—	1 2,69	
Альбориксии	K ⁺	8	3 2,76—3,07	4 2,69—2,98	1 2,89	—	1 2,64	157
Дипанемицин	Na ⁺	7	4 4	2 2	—	—	1 1	158 158 158
	K ⁺	7	4 4	2 2	—	—	1 1	
	Tl ⁺	7	4	2	—	1(H ₂ O)	—	
Леиромицин (Ro21-6150, A130A)	Ag ⁺	8	6 2,46—2,88	2 2,38; 3,01	—	—	2 2,60; 2,67	159, 160
	Na ⁺	6	4 2,72—2,85	—	2 2,71; 2,97	—	1 2,69	
Карриомицин	Tl ⁺	6	4 2,82—3,00	—	2 2,73; 3,00	—	1 2,76	162, 163
K-41	Na ⁺	6	4	—	2	—	1	164
6016	Tl ⁺	6	4	—	2	—	1	165

^a В данном комплексе отсутствует; L — лиганд; M — ион металла. В тех случаях, когда межатомные расстояния не приводятся, кристаллографические координаты неизвестны.

Таблица 76. Межатомные расстояния в комплексах двухвалентных полиэфирных антибиотиков с ионами металлов. Для комплексов состава 2:1 молекулы ионофоров обозначены как «лиганд А» и «лиганд Б»

Антибиотик	Катион	Общее координационное число	Число координирующих атомов и длины координационных связей, Å						Число и длина внутрилигандных водородных связей «голова к хвосту»	Примечание	Литература
			эфирный кислород	гидроксильный кислород	карбоксильный кислород	кетонный кислород	атом азота бензо-ксазола	растворитель			
Лазалоцид	Na ⁺	6; лиганд А лиганд Б	2 —	2 —	— 1	1 —	a a	— —	1 1	Относится к соли Na ⁺ , кристаллизованной из неполярных растворителей; структура типа димер «голова к хвосту» состава 2:2	134
	Na ⁺	6; лиганд А лиганд Б	2 —	2 —	— —	1 1	a a	— —	1 1	Относится к соли Na ⁺ , кристаллизованной из растворителей средней полярности; структура типа димер «голова к хвосту» состава 2:2	138
	Na ⁺	6	2 2	2 —	— —	1 1	a a	1(MeOH) —	1	Относится к соли Na ⁺ , кристаллизованной из полярных растворителей. Комплекс — мономер	138
	Na ⁺⁽¹⁾	7; лиганд А лиганд Б	2 2,42; 2,47	2 2,56; 2,67	— —	1 2,67	a a	1(H ₂ O) 2,45	?	Комплекс лазалоцид: вода : Na ⁺ состава 2:2:2, кристаллизован из 95%-ного этанола. Два иона Na ⁺ координированы по-разному	140
	Na ⁺⁽²⁾	6; лиганд А лиганд Б	— 2	— 2,40; 2,44	— —	— —	2,41 a	1(H ₂ O) 2,37 1(H ₂ O) 2,40	?		
									—		

	Ag^+	5; лиганд А	2	2	—	1	a	—	1 2,60	Димер типа «голова к хвосту» состава 2 : 2	133
Лазалоцид	Ba^{2+}	лиганд Б	—	—	—	—	a	—	1 2,64	2 : 1 (L : M)-комплекс типа «голова к хвосту»	131, 132
		9; лиганд А	2 2,86; 2,98	2 2,71; 3,08	1 2,81	1 2,80	a	—	1 2,72		
Лизопцеллин	Ag^+	лиганд Б	—	1 2,84	1 2,64	—	a	1(H_2O) 2,74	1 2,77	Комплекс состава 1 : 1	166, 167
		6	2 2,38; 2,46	2 2,45; 2,46	1 2,55	1 2,99	a	—	1 2,62		
A23187	Ca^{2+}	6	1 2,45	2 2,44; 2,44	1 2,28	2 2,26; 2,28	a	—	1 2,66	В результате межмолекулярной водородной связи образуется комплекс состава 2 : 2	145
	Cd^{2+}	6	1 2,38	2 2,38; 2,40	1 2,30	2 2,25; 2,25	a	—	1 2,69		145
	Ca^{2+}	6; лиганд А	—	a 2,01	1 2,10	1 2,21	—	—	—	2 : 1 (L : M)-димер типа «голова к хвосту»	142
		лиганд Б	—	a 1,92	1 2,02	1 2,22	—	—	—	То же	143
	Ca^{2+}	7; лиганд А	—	a 2,27	1 2,37	1 2,69	1(H_2O) 2,38	—	—		
		лиганд Б	—	a 2,28	1 2,38	1 2,58	—	—	—		

^a В данном комплексе отсутствует; L — лиганд; M — ион металла. В тех случаях, когда межатомные расстояния не приводятся, кристаллографические координаты неизвестны.

Кольцо С — наиболее гибкое из пяти эфирных колец; к такому выводу пришли на основании конформационных изменений, которые оно претерпевает при образовании комплекса. Исходя из этого, Дуэкс и сотр. [120] предположили, что процесс связывания иона может начинаться с взаимодействия эфирного атома кислорода кольца С и иона металла, затем следует замещение молекул воды в гидратной оболочке соседними эфирными атомами кислорода.

Спектроскопические исследования, включающие ЯМР-спектроскопию на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{23}Na , ^7Li и ^{205}Tl [107, 124—127], дают дополнительную информацию о конформациях моненсина и его ионных комплексов в растворе, согласующуюся с данными рентгеноструктурных исследований. Очевидно, что свободный ионофор сохраняет молекулу воды и в растворе хлороформа, в то время как доказательства участия воды в водородной связи с солями металлов отсутствуют.

Вышеописанные структурные свойства моненсина и его комплексов с металлами характерны практически для всех одновалентных полиефирных антибиотиков. В некоторых случаях, как, например, для нигерицина и лономицина, карбоксильная группа также участвует в координации катиона, что дает дополнительный вклад ионной пары в энергию связи. Соединение «головы» и «хвоста» при помощи одной или двух водородных связей является общей структурной особенностью всех полиефирных антибиотиков. Подробности координации и водородных связей приведены в табл. 7а и 7б.

Моненсин служит хорошим примером того, как биологическая молекула-хозяин при помощи ряда небольших изменений конформации перегруппировывает свои связывающие центры для оптимального комплексообразования с частицей-гостем.

Данный кооперативный механизм, который можно сравнить с моделью индуцированного соответствия взаимодействия фермент — субстрат [128], отличается от действия нактинов, у которых значительным изменениям подвержены лишь два торсионных угла (см. разд. 3).

4.3. Двухвалентные полиефирные антибиотики

Термин «двухвалентный полиефир» не означает, что эти антибиотики в общем не способны образовывать комплексы с одновалентными катионами, что и видно из данных, приведенных в табл. 6. Наиболее универсальными антибиотиками в «двухвалентной группе» являются лазалоиды, которые эффективно связывают и переносят ионы Ba^{2+} , Ca^{2+} , Cs^+ , Na^+ и Fe^{2+} [129], и даже катехоламины [130]. Интересно отметить, что ион бария

связывается лигандом наиболее прочно, но скорость его переноса невелика. Следовательно, при переносе ионов прочное связывание иона металла с лигандом ионофора не обязательно коррелирует с его эффективным переносом. Скорее, большее значение имеет то, что образование не слишком прочной связи приводит к быстрому высвобождению иона металла после его переноса через мембрану, т. е. имеет место наложение нескольких факторов.

Лазалоиды обладают рядом уникальных особенностей, в частности они содержат фрагмент салициловой кислоты и карбонильную группу. Кроме того, их скелет значительно короче, чем скелеты других полиэфирных антибиотиков (см. рис. 15). Этим объясняется неспособность лазалоидных ионофоров полностью экранировать связанный в комплекс ион металла от растворителя, обернувшись вокруг него. Как показано на рис. 18, лазалоид А, наиболее широко распространенный представитель семейства, образует комплекс, имеющий две отчетливо выраженные поверхности, одна из которых намного полярнее другой. В неполярных средах эта неблагоприятная ситуация преодолевается образованием димерных комплексов состава $(M^{+}L^{-})_2$ и $M^{2+}(L^{-})_2$ для одно- и двухвалентных ионов соответственно. В этих агрегатах со стороны растворителя имеется сильно липофильная поверхность.

Существование структуры такого типа было установлено рентгеноструктурным анализом барияового комплекса лазалоида А [131, 132]. В данном комплексе два аниона антибиотика по-разному координируют ион Ba^{2+} . Ион металла занимает полярофильный «карман», образованный в основном одним из лигандов, и координирован двумя эфирными, двумя гидроксильными и одним карбоксильным атомами кислорода. Девятикратная координация завершается двумя атомами кислорода, принадлежащими второму аниону лазалоида, и водородной связью с молекулой воды, занимающей внутреннюю полость этого аниона (рис. 19).

Если определить салицилатный и тетрагидропирановый фрагменты как «голову» и «хвост» молекулы соответственно, то два аниона оказываются расположенными в виде димера «голова к хвосту». Между лигандами нет, по-видимому, водородных связей, они удерживаются вместе частицами-гостями, т. е. ионом Ba^{2+} и молекулой воды. Однако каждая из молекул лазалоида свернута в псевдоциклическую конформацию, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью между карбоксильной и концевой гидроксильной группами. Данное взаимодействие аналогично вышеописанной водородной связи «голова к хвосту», имеющей место в моненсине и других полиэфирных антибиотиках его семейства.

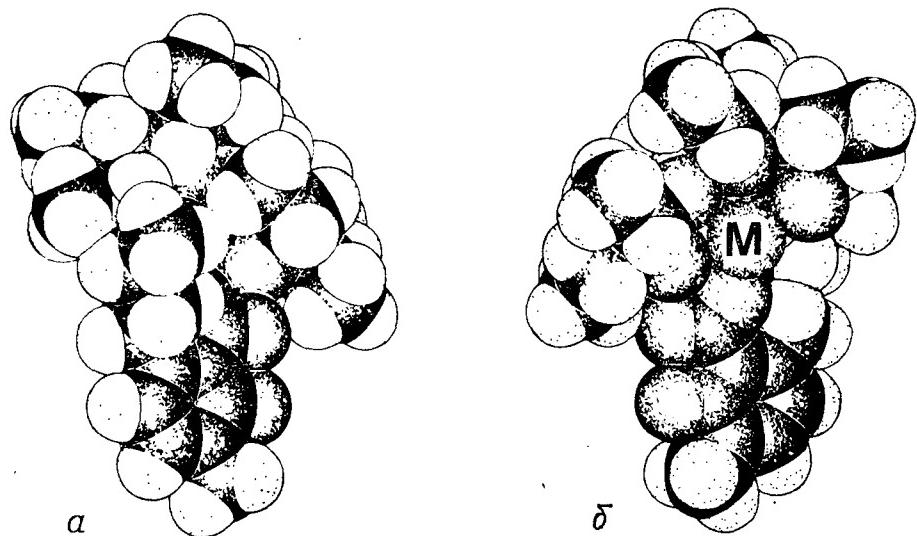


Рис. 18. Объемная модель комплекса лазалоцида с ионом металла M состава 1 : 1.

а — с неполярной стороны (ион металла полностью закрыт); б — с полярной стороны.

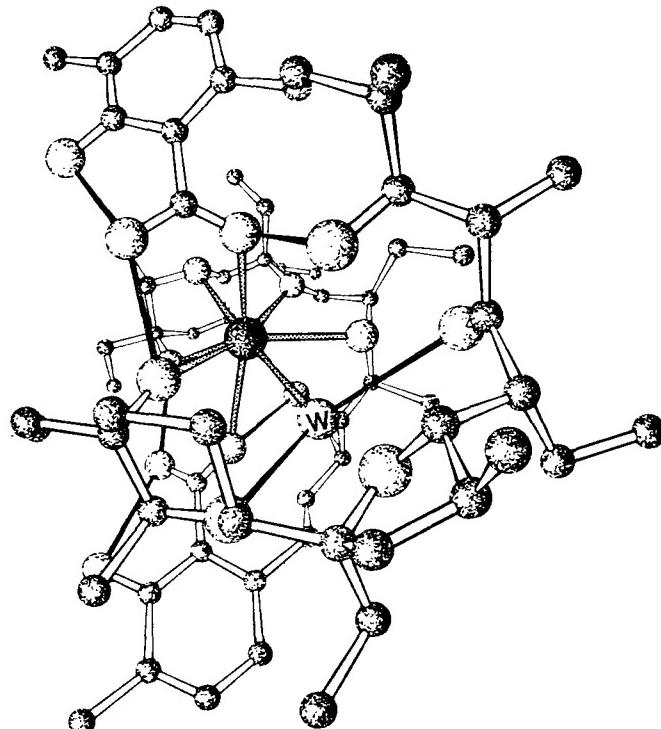


Рис. 19. Пространственная структура комплекса лазалоцида А с Ba^{2+} , показанная с расстояния 10 Å.

Ион Ba^{2+} координирован в основном «далней» молекулой лиганда с образованием комплекса состава 1 : 1, показанного на рис. 18. Этот комплекс «прикрыт» второй молекулой лазалоцида («ближней»). Молекула воды обозначена буквой W. Атомы водорода не показаны.

В комплексах лазалоцида с Ag^+ и Na^+ состава 2:2, кристаллизованных из тетрахлорометана, также были найдены дискретные димеры типа «голова к хвосту». В обоих комплексах каждый ион металла пятикратно координирован с одним анионом, и имеет место дополнительное взаимодействие с другим, т. е. с ароматическим, циклом в случае Ag^+ или с одним из карбоксильных атомов кислорода в случае Na^+ .

Однако, когда комплекс с натрием кристаллизуется из растворителя средней полярности, такого, как ацетон, получается димер структуры «голова к голове» [134]. Это также верно для свободной формы 5-бромолазалоцида [135], кристаллизованного из смеси $\text{C}_6\text{H}_{14}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. В данном димере молекулы антибиотика соединены друг с другом молекулой воды, играющей роль мостика, и дополнительной водородной связью карбоксильной группы одного лиганда с карбонильной группой второго.

Следует подчеркнуть, что в восемнадцати кристаллографически независимых структурах самого лазалоцида и его комплексов с катионами, включая соль с *n*-бромофенилэтиламином [130], лазалоцид существует практически в одной и той же конформации. Комплексообразование лазалоцида с ионами металлов различного размера сопровождается лишь незначительными изменениями конформации лиганда. Оно в гораздо большей степени сопровождается перестройкой конфигураций димера путем разделения и переориентации двух молекул лиганда по отношению к друг другу в соответствии с пространственными требованиями, предъявляемыми катионом-гостем. Таким простым механизмом обеспечивается необходимая адаптация хозяина к гостю. Этот механизм до некоторой степени аналогичен способу комплексообразования, характерному для боверицина, образующего сэндвичевые структуры (см. разд. 2.2), и объясняет универсальность лазалоцида при образовании комплексов с катионами, столь различными по размеру и заряду, как Na^+ и Ba^{2+} или Cs^+ и Ca^{2+} .

Димерные структуры, обнаруживаемые в кристаллическом состоянии, были также найдены методами ЯМР-спектроскопии [136] в неполярных растворах, тогда как спектральные данные, полученные при использовании полярных растворителей, не подтверждают наличия таких аддуктов [137]. Вместо этого такие данные указывают на образование простых комплексов состава 1:1. С целью оценки влияния полярности растворителя Поль и сотрудники изучили кристаллические структуры свободного лазалоцида и его комплекса с катионом натрия, кристаллизованных из метанола, и установили, что они представляют собой мономеры [138, 139]. В обеих структурах присутствует известная водородная связь «голова к хвосту». В указанном комплексе катион Na^+ координирован с теми же пятью атомами кисло-

рода лиганда, как и в димерной форме, но сверху он «прикрыт» атомом кислорода молекулы метанола.

Эти данные позволяют предположить, что мономерные формы участвуют в захвате и высвобождении катиона в полярной среде, т. е. вне мембранны, в то время как сам процесс переноса осуществляется липофильным димером [138]. Недавние данные рентгеноструктурного анализа аддукта состава 2:2:2 между лазалоцидом, Na^+ и водой, полученного из 95%-ного этанола, подтвердили модель перехода мономер — димер [140]. В этом комплексе каждый из ионов Na^+ ассоциирован в основном с одним анионом лазалоцида в структуре, напоминающей вышеописанный мономерный комплекс Na^+ . Координация ионов металла дополняется двумя молекулами воды, размещенными между молекулами антибиотика. Димер удерживается вместе водородными связями с этими молекулами воды. Это предполагает, что данный аддукт может образоваться в результате начальной ассоциации двух мономерных комплексов Na^+ с лазалоцидом, являющихся, таким образом, интермедиатами процесса комплексообразования.

Влияние полярности растворителя, из которого были выращены кристаллы, на преобладание в них мономерной или димерной структуры и согласованность этих данных со структурами, определяемыми спектроскопическими методами в растворах, четко демонстрируют, что кристаллографические данные могут быть чувствительны даже к влиянию природы растворителя. Более того, кристаллическая структура «комплекса интермедиатов» показывает важность конформационного анализа кристаллического состояния для установления механизмов образования комплекса или в общем для установления молекулярной динамики. Данные, относящиеся к структуре свободных лигандов, приведены в табл. 8.

В отличие от лазалоцида антибиотик A23187 (см. формулу на рис. 15) претерпевает значительные изменения конформации при переходе от свободного состояния к связанному, что выражается в резких изменениях четырех торсионных углов [34]. Рентгеноструктурный анализ свободной кислоты [141] обнаружил наличие мономерной структуры с известной водородной связью «голова к хвосту» между пиррольным атомом азота и карбоксильной группой.

Сообщалось о двух различных структурах комплекса A23187 с кальцием [142, 143]. В обоих случаях ион Ca^{2+} координирован двумя анионами антибиотика за счет карбоксильного атома кислорода, карбонильного атома кислорода и атома азота бензоксазольного цикла. Димер удерживается вместе за счет координации с ионом металла и водородной связи между пиррольным атомом азота и карбоксильным атомом кислорода друг

Таблица 8. Несвязанные полиэфирные антибиотики и их комплексы с хиральными солями аммония

Антибиотик	Число и длина (\AA) внутренних водородных связей «голова к хвосту»	Примечание	Литература
Моненцин	1 2,66	Конформация свободного лиганда несколько отличается от его конформации в комплексе с ионами M^+ . В центральной полости находится молекула воды	123
Гризориксин	1	Конформация свободного лиганда такая же, как и в комплексе с Ag^+ . Место иона металла занимает молекула воды	168
Салиномицин	—	Для рентгеноструктурного анализа использовался <i>n</i> -иодофенациловый эфир. Молекула имеет спиральную структуру без водородных связей «голова к хвосту»	169, 170
X-206	1	Конформация свободного лиганда такая же, как и в комплексе с Ag^+ . Место иона металла занимает молекула воды	156
Септамицин	—	Для рентгеноструктурного анализа использовался <i>n</i> -бромофенациловый эфир	171
A204A	1 2,99	Центральную полость занимает молекула воды	172
Лазалоцид А	1	Относится к 5-бромопроизводному, кристаллизованному из неполярных растворителей. Лицанд представляет собой димер типа «голова к хвосту», в который включена молекула воды	135
Лазалоцид А	1 2,53	Относится к свободной кислоте, кристаллизованной из метанола. Соединение имеет мономерную структуру. Связанная водородной связью молекула метанола находится в центральной полости	138, 139
Изолазалоцид А	—	Соединение не имеет характерной циклической конформации	173
A23187	1	Имеется водородная связь типа N—H...O	140
Лазалоцид А 4-Бромофенетиламин	1 2,75	Комплекс гость — хозяин состава 1:1. Молекула гостя связана с антибиотиком водородными связями	130
X-14547A 4-Бромофенетиламин	—	Комплекс гость — хозяин состава 1:2. Ионизирована только одна молекула антибиотика	174, 175

гого лиганда A23187 (рис. 20). Однако две эти димерные формы различаются по координационной геометрии. В одной форме ион Ca^{2+} шестикратно координирован [142], а в другой — семикратно [143]. Дополнительный центр координации занят молекулой воды, расположенной вне молекулы. Тот факт, что одна форма комплекса имеет на своей поверхности молекулу воды, а другая — нет, показывает, что первая форма является интермедиатом процесса комплексообразования, как подчеркивали Смит и Дуэкс [34].

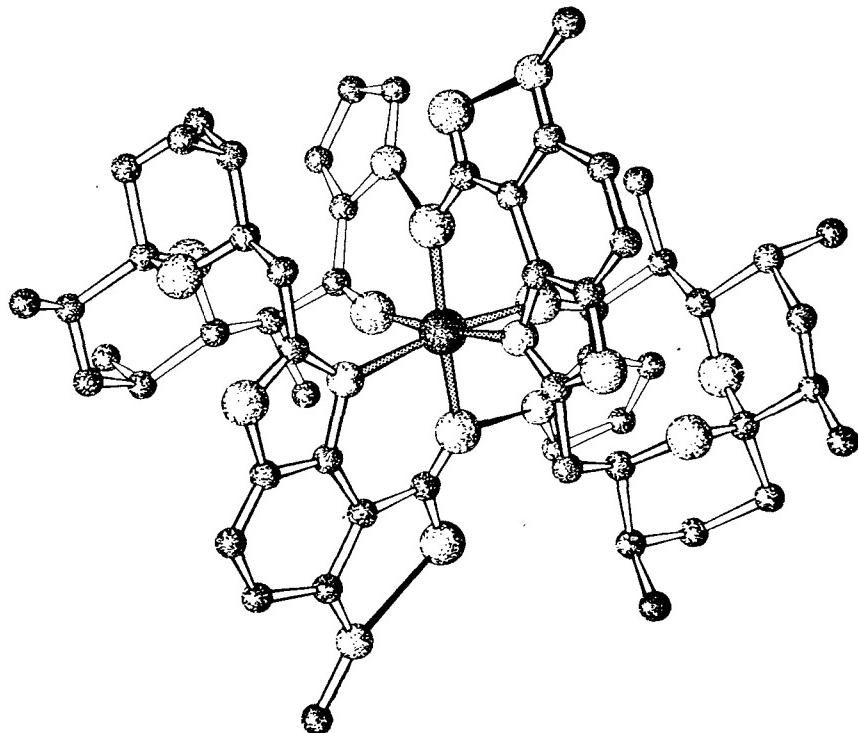


Рис. 20. Комплекс антибиотика A23187 и Ca^{2+} состава 2 : 1 (атомы водорода не показаны).

Недавно выделен новый двухвалентный карбоксильный ионофор, названный иономицином [112]. Показано, что он является эффективным комплексоном кальция [113], а также вызывает выделение катехоламина из клеток феохромоцитомы крыс [144]. Иономицин — уникальный среди полиэфирных антибиотиков по своей способности хелатировать Ca^{2+} как двухосновная кислота, в то время как все остальные члены семейства ингирицина являются одноосновными. Дианион образуется в результате ионизации карбонильной группы и иницированного фрагмента β -дикетона (см. формулу на рис. 15). В результате кристаллографического исследования очень схожих солей с

Ca^{2+} и Cd^{2+} была установлена октаэдрическая координация иона металла одним из карбоксильных атомов кислорода, обеими атомами кислорода β -дикетонного фрагмента, двумя гидроксильными атомами кислорода и эфирным атомом кислорода одного из тетрагидроурановых циклов (рис. 21). В кристалли-

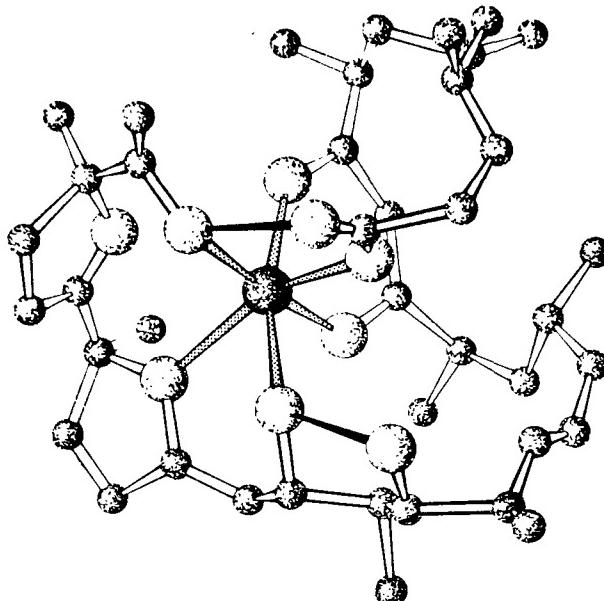


Рис. 21. Комплекс иономицина с Ca^{2+} (атомы водорода не показаны).

ческом состоянии комплексы соединяются двумя водородными связями. Образующиеся димеры обладают наружными липофильными поверхностями.

5. Краун-эфиры: синтетические макроциклические полидентаты*

5.1. Основы стереохимии 1,4-диоксагруппы в полиэфирных комплексах

Как было показано выше, рентгеноструктурный анализ ионофорных антибиотиков и их комплексов с катионами позволяет выяснить многие из стерических факторов, определяющих се-

* Опубликован ряд обзоров, посвященных комплексам краун-эфиров и их свойствам: *Beger J., Z. Chem.*, 26, 315 (1986) (липофильные краун-эфиры и экстракция ими ионов металлов); *Meade T. J., Busch D. H.*, *Progr. Inorg. Chem.*, Vol. 33, New York, 1985, p. 59 (комpleksы переходных металлов с циклодекстринами, краун-эфирами, криптандами, циклофанами, кавитандами и их использование как катализаторов в электрофильных реакциях и окислительно-восстановительных процессах); *Iwao Tabushi*, Кагаку (Chemistry), 40, 200 (1985) (обзор литературы 1984 г. по синтезу макроциклов, предназначенных для селективной экстракции ионов Li^+ , Na^+ , K^+ , Ga^{2+} , Yb^{2+} , UO_2^{2+} ; *Suther-*

лективность этих лигандов. Однако систематическое исследование связи между размером полости хозяина и радиусом иона-гостя может быть проведено лишь с использованием в качестве моделей более простых по структуре синтетических лигандов. В 1967 г. Педерсен сообщил о синтезе и комплексообразующих свойствах соединений нового класса, названных краун-эфирами [256], которые способны эффективно воспроизводить свойства их природных аналогов.

На рис. 22 приведены наиболее широко применяемые краун-эфиры. Поскольку применение правил ИЮПАК к полиэфирам ведет к довольно громоздким названиям, мы будем пользоваться простой номенклатурой, предложенной Педерсеном [256].

Полиэфиры построены из 1,4-диоксафрагментов $O—CH_2—CH_2—O$. Конформация этих фрагментов, обладающая минимальной энергией, зигзагообразна, поскольку связи C—C находятся в склоненной (синклинальной) конформации (торсионный угол 60°), а связи C—O — в заторможенной (антиперипланарной) конформации (торсионный угол $\sim 180^\circ$). Определения конформаций приведены на рис. 23. В то же время возможны и отклонения от этих предпочтительных положений, которые связаны с образованием цикла или комплексообразованием с катионом. В этом последнем процессе могут происходить значительные искажения торсионных углов, направленные на то, чтобы обеспечить близость эфирных атомов кислорода к катиону,

land I., J. Chem. Soc., Faraday Trans., pt. 1, 82, 1145 (1986) (рассмотрены вопросы селективного комплексообразования краун-эфиров и криптантов с катионами солей аммония типа RNH_3^+ или $[H_3N(CH_2)_nNH_3]^{2+}$; Симонов Ю. А., Применение рентгеновских лучей к исследованию материалов. Материалы 14-го Всесоюзного совещания, Кишинев, 1986, с. 47 (обзор литературы, посвященной рентгеноструктурному анализу краун-эфиров и их комплексов за 1979—1985 гг.). Из оригинальных работ определенный интерес представляют комплексы би- и трициклических краун-эфиров (*Лукьяненко Н. Г.* — 15-я Украинская республиканская конференция по органической химии, Ужгород, сентябрь — октябрь 1986. Тез. докл., Ужгород, 1986, с. 33; *Kumar A., Mogeswaran S., Sutherland I.*, *Tetrahedron*, 42, 3291 (1986)], краун-эфиров с ферроценовыми фрагментами [*Izumi T., Saitou K., Matsunaga S., Kasahara A.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 2425 (1986)], оксифенилаланинов с краун-эфирными фрагментами [*Berthet M., Sonveaux M.*, *Biopolymers*, 25, 189 (1986)], порфириновых производных краун-эфиров [*Richardson N., Sutherland I., Camilleri P., Page J.*, *Tetrahedron Lett.*, 26, 3739 (1985)], термодинамики образования комплексов Ag^+ , Tl^{2+} , Ba^{2+} и Pb^{2+} с производными 12-краун-4 и 18-краун-6, содержащими различные донорные атомы, в метаноле при $25^\circ C$ [*Buschmann H.-J.*, *Thermochim. Acta*, 107, 219 (1986)], а также рентгеноструктурное и спектроскопическое исследование комплексов с переносом заряда, образованных дibenzo-18-краун-6, бензо-18-краун-6, 18-краун-6 и органическими π -акцепторами — тетрацианоэтиленом или 2,3-дихлоро-5,6-дициано-*n*-бензохиноном с *triet-* $BuNH_3^+X^-$ ($X = ClO_4^-$ или Br^-) или KY ($Y = Br^-, Cl^-, F^-$) (*de Boer A. A., Reinoudt D. N., Uiterwijk J. W. H. M., Harbemo S.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1986, 277). — Прим. перев.

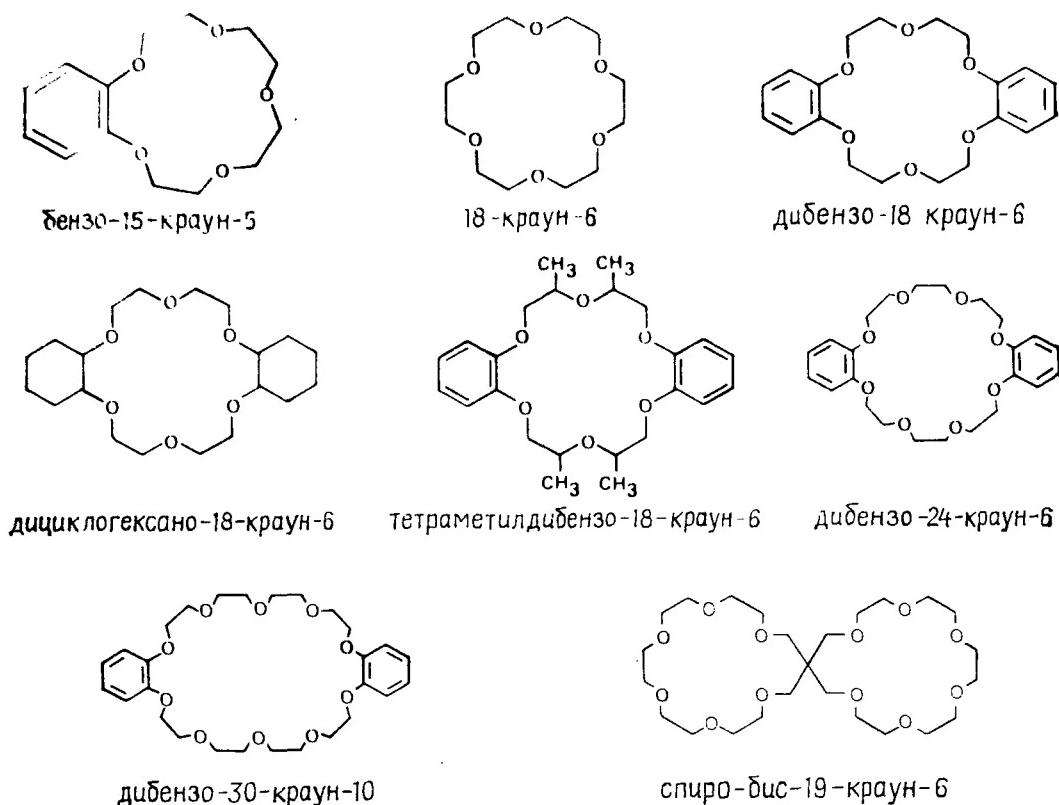


Рис. 22. Структурные формулы краун-эфиров.

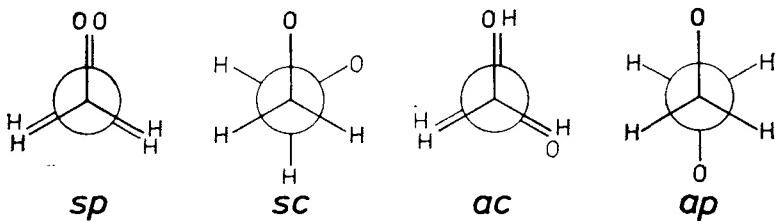


Рис. 23. Определение торсионных углов для фрагмента $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$.
 sp — полностью заслоненная (синперипланарная); sc — скошенная (синклинальная); ac — частично заслоненная (антклинальная); ap — заторможенная (антисперипланарная).

поскольку связи $\text{C}-\text{C}$ практически неизменно находятся в скошенной (полностью *гош*) конформации. Следует отметить, что если связи $\text{C}-\text{O}$ переходят в скошенную (синклинальную) конформацию, то торсионные углы обычно превышают 70° , с тем чтобы исключить близкий контакт 1,4-CH-групп [275].

Большой интерес представляет тот факт, что во всех кристаллических структурах, как свободных циклических и открытых олигоефиров [240, 241, 330], так и в их комплексах с катионами [244] и нейтральными молекулами [340, 341], связи $\text{C}-\text{C}$, как правило, короче их стандартной длины. Так, в несвязанном 18-краун-6 средняя длина этих связей составляет 1,507 Å

[240], а в его комплексе с Cs^+ [198] короче на 0,03 Å. В то же время стандартное значение длины связи C—C между атомами углерода в sp^3 -гибридизации составляет 1,537 Å [256]. Ранее предполагалось, что этот эффект является искусственным, вызванным неправильным учетом температурных колебаний при обработке кристаллографических данных [240]. Однако недавно Даниц и сотрудники провели рентгеноструктурный анализ 18-краун-6 при температуре 100 К с тем, чтобы уменьшить тепловое движение атомов, и установили, что средняя длина связи C—C составляет 1,512 Å. Это лишь ненамного превышает ее длину при комнатной температуре [241]. Отсюда можно заключить, что этот эффект, по крайней мере частично, является реальным.

Возможной причиной укорочения связей C—C может быть небольшая поляризация соседних связей C—C, приводящая к появлению дробного положительного заряда на атомах углерода. Неэмпирическими квантово-механическими расчетами молекулы водорода можно показать, что если бы положительный заряд протона чуть превышал единицу, то длина связи H—H несколько бы уменьшилась [342].

Комплекс 18-краун-6 с KSCN [192] высоко упорядочен, поскольку все торсионные углы связей C—C—O—C и C—O—C—C близки к 180° , а торсионные углы связей O—C—C—O — к 60° . В результате среднее расстояние между атомами кислорода O···O составляет лишь 2,82 Å; это равно вандерваальсовому диаметру атома кислорода и означает, что атомы кислорода находятся практически в контакте. Однако это взаимодействие с лихвой компенсируется ион-дипольным притяжением, индуцированным связанным в комплекс катионом. Ион калия расположен в центре макроцикла и координирован с шестью эфирными атомами кислорода, находящимися в одной плоскости или, точнее, лежащими попеременно выше и ниже средней плоскости на 0,2 Å (рис. 24). Кроме того, в кристаллической решетке имеется слабое взаимодействие между ионом металла и двумя неупорядоченными ионами SCN^- .

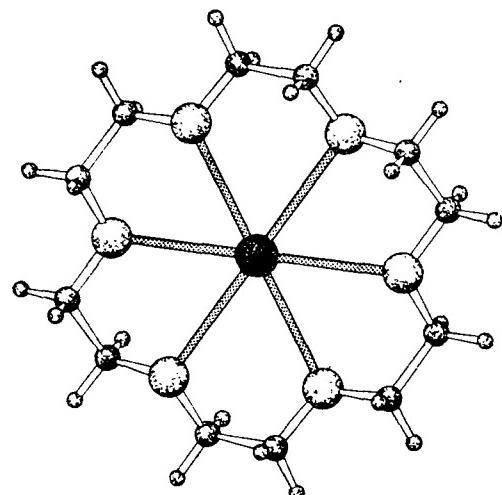


Рис. 24. Структура комплекса 18-краун-6 с роданидом калия (анион не показан).

—C—C—O — к 60° . В результате среднее расстояние между атомами кислорода O···O составляет лишь 2,82 Å; это равно вандерваальсовому диаметру атома кислорода и означает, что атомы кислорода находятся практически в контакте. Однако это взаимодействие с лихвой компенсируется ион-дипольным притяжением, индуцированным связанным в комплекс катионом. Ион калия расположен в центре макроцикла и координирован с шестью эфирными атомами кислорода, находящимися в одной плоскости или, точнее, лежащими попеременно выше и ниже средней плоскости на 0,2 Å (рис. 24). Кроме того, в кристаллической решетке имеется слабое взаимодействие между ионом металла и двумя неупорядоченными ионами SCN^- .

Конформация комплекса K^+ с 18-краун-6 отличается от конформации свободного лиганда, поскольку в свободной молекуле

неблагоприятное расположение диполей не компенсируется катионом. Свободный коронанд принимает эллиптическую конформацию, допускающую 1,5- и 1,8-СН...О-взаимодействия [240, 241] (рис. 25). Это достигается изменением торсионных углов, так что две связи С—О и две связи С—С принимают склоненную (синклинальную) (80°) и заторможенную (антитерапланарную) (174°) конформации соответственно. В результате этого не все атомы кислорода ориентированы внутрь молекулы, как в комплексе с калием. Наряду с эллиптической формой молекулы этот признак является характерной чертой, общей для большинства несвязанных полиэфиров.

Методами ИК-спектроскопии показано, что конформация, принимаемая свободным 18-краун-6 в кристаллическом состоянии, преобладает и в его растворе [258], что было подтверждено квантовомеханическими расчетами по методу самосогласованного поля [241, 259]. При этом было обнаружено, что «упорядоченная» конформация 18-краун-6 (относящаяся к группе симметрии D_{3d}), наблюдаемая в его комплексе с калием, имела бы энергию ниже на 7 кДж/моль, если бы не вышеупомянутые неблагоприятные электростатические взаимодействия [259]. Устранение этих взаимодействий за счет комплексообразования с катионом позволяет лиганду принять конформацию с минимальной энергией и вносит существенный вклад в высокое сродство 18-краун-6 к ионам калия.

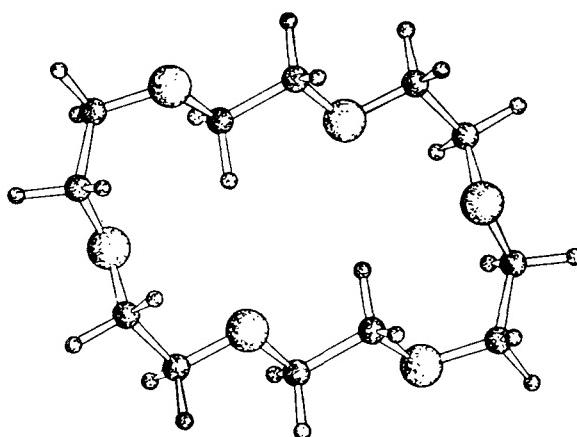


Рис. 25. Конформация свободного 18-краун-6 (обратите внимание на эллиптическую форму молекулы).

5.2. Принцип соответствия ион — полость

Сравнение величин диаметров полостей лигандов и диаметров ионов щелочных и щелочноземельных металлов, приведенных в табл. 9, показывает, что возможны три случая. Ион металла или слишком мал для заполнения полости, или слишком велик, чтобы войти в нее, или точно подходит по размеру. Последнее наблюдается для 18-краун-6 и калия, как можно видеть по пространственной модели на рис. 26. Действительно, калий является одним из наиболее прочно связываемых ионов щелоч-

Таблица 9. Диаметры полостей краун-эфиров, рассчитанные из кристаллографических данных [244]. Для сравнения даны диаметры катионов некоторых щелочных металлов

Краун-эфир	Диаметр по- лости, Å	Катион	Диаметр ка- тиона, Å
12-Краун-4	1,2	Li^+	1,20
15-Краун-5	1,72—1,84	Na^+	1,90
18-Краун-6	2,67—2,86	K^+	2,66

ных металлов [260]. Связь между устойчивостью комплекса и степенью соответствия между лигандом и катионом приведена на рис. 27. Данные рентгеноструктурного анализа свободных лигандов и их комплексов приведены в табл. 10 и 11.

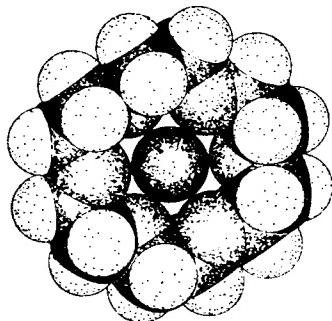


Рис. 26. Объемная модель комплекса 18-краун-6 с K^+ .

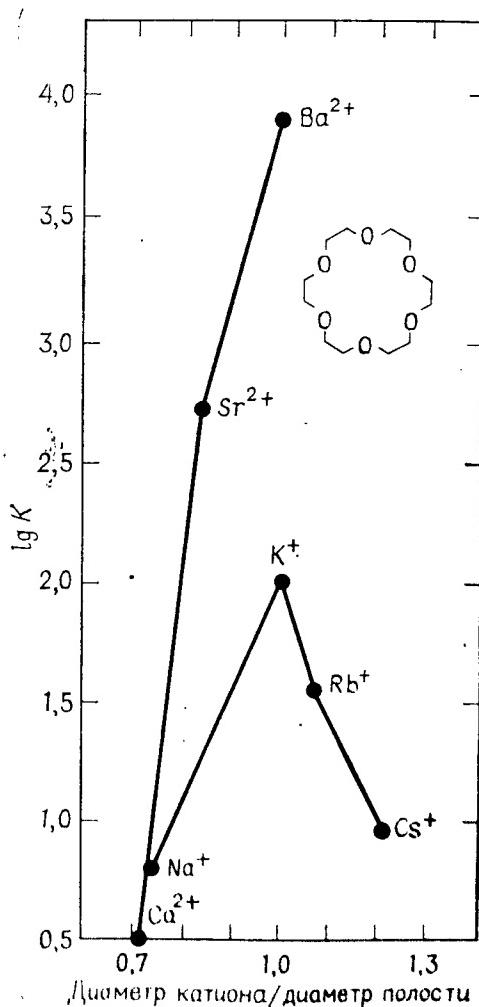


Рис. 27. Зависимость константы устойчивости в воде комплексов 18-крайон-6 с катионами щелочных и щелочноземельных металлов от отношения диаметра катиона к диаметру полости [344].

Катионы Rb^+ и Cs^+ слишком велики, чтобы разместиться в полости 18-краун-6. Поэтому они располагаются на некотором расстоянии от плоскости, в которой расположены эфирные атомы кислорода. Катион Rb^+ расположен на 1,19 Å а Cs^+ — даже на 1,44 Å выше этой плоскости, что делает взаимодействие с донорными атомами лиганда менее благоприятным и объясняет пониженную устойчивость комплексов 18-краун-6 с этими ионами. Конформация краун-эфира по сравнению с его калиевым комплексом не изменяется. Координация иона металла дополняется контактом с ионами SCN^- , служащими мостиком, что приводит к образованию димера состава 2:2 (рис. 28).

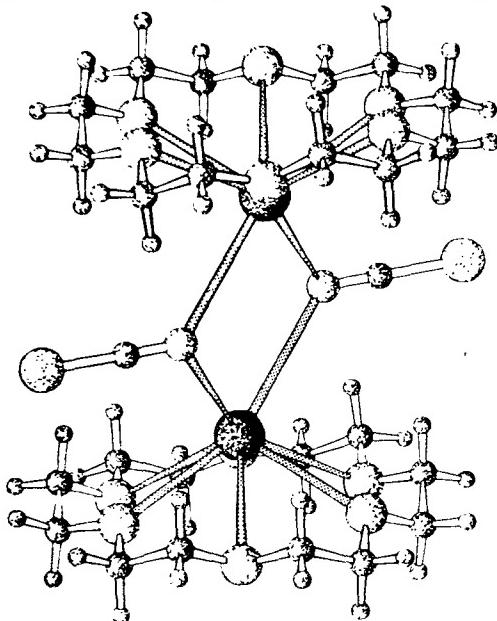


Рис. 28. Пространственная структура комплекса состава 2:2 роданида цезия и 18-краун-6.

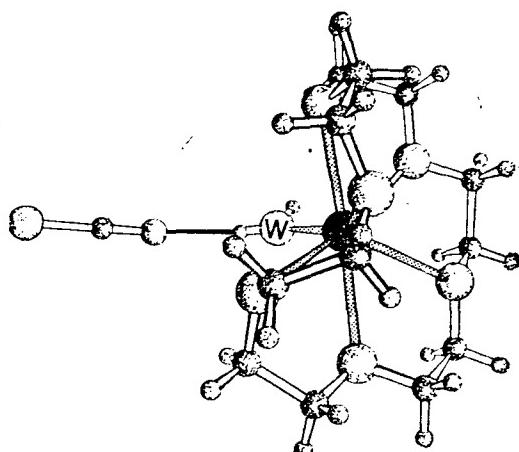


Рис. 29. Комплекс 18-краун-6 с $NaSCN$. Показана «двойная функция» молекулы воды, обозначенной буквой W.

В то же время ион Na^+ слишком мал, чтобы полностью заполнить полость лиганда. Для полного взаимодействия со всеми эфирными атомами кислорода лиганд «обертывается» вокруг иона натрия, при этом один из донорных атомов занимает в координационной сфере апикальное положение, а остальные пять атомов кислорода лежат приблизительно в одной плоскости. Ион металла также координирован с молекулой воды. Анион SCN^- не взаимодействует непосредственно с ионом Na^+ , но связан водородной связью с молекулой воды (рис. 29). На возмущение конформации краун-эфира указывает то, что четыре торсионных угла связей C—O сильно отклоняются от ожидаемых значений [190].

Таблица 10. Комплексы циклических краун-эфиров*

Соединение	Координационное число	Межатомные расстояния, Å			Тип комплекса и его стехиометрия	Литература
		M—O	M—анион	M—O (растворитель)		
Комплексы 12-краун-4						
[Na·L ₂] ⁺ [Cl·(H ₂ O) ₅] ⁻	8	2,47—2,52	—	—	Сэндвичевый, 2 : 1	176
[Na·L ₂] ⁺ [OH·(H ₂ O) ₈] ⁻	8	2,44—2,51	—	—	Сэндвичевый, 2 : 1	177
L·[Mg(H ₂ O) ₆] ²⁺ (Br) ₂ ⁻	6	—	—	2,05—2,08	Mg ²⁺ не капсулирован в цикле краун-эфира	178
[Ca·L·(H ₂ O) ₄] ²⁺ (Cl) ₂ ⁻	8	2,51—2,54	—	2,38—2,40	1 : 1, Ca ²⁺ на 1,63 Å выше плоскости краун-эфира	179
[Cu·L·Cl ₂] ⁻	6	2,11—2,40	2,21; 2,23	—	1 : 1	180
[(UO ₂) ₂ ·L·(H ₂ O) ₂] ²⁺ (NO ₃) ₂	6	1,77—2,05	—	2,37; 2,37	1 : 1, UO ₂ ²⁺ капсулирован в макроцикле	181
Комплексы 15-краун-5						
[Ba·L ₂] ²⁺ [Br ₂ (H ₂ O) ₂] ²⁻	10	2,75—2,88	—	—	Сэндвичевый, 2 : 1, макроциклы заметно искажены	182
L·[Cu(H ₂ O) ₂ Br ₂]	4	—	2,35; 2,37	1,95; 2,00	Cu ²⁺ не капсулирован в цикле	183
Комплексы бензо-15-краун-5						
[Na·L·H ₂ O] ⁺ I ⁻	6	2,35—2,43	—	2,29	1 : 1, I ⁻ связан водородной связью с водой	184
[K·L ₂] ⁺ I ⁻	10	2,77—2,96	—	—	Сэндвичевый, 2 : 1	185
[Mg·L·(SCN) ₂] ⁻	7	2,17—2,20	2,06	—	1 : 1	186
[Ca·L·(SCN) ₂ ·H ₂ O] ⁻	8	2,46—2,61	2,42; 2,43	2,40	1 : 1, Ca ²⁺ на 1,23 Å выше плоскости краун-эфира	186, 187
[Ca·L·(SCN) ₂ ·MeOH] ⁻	8	2,51—2,55	2,40; 2,49	2,38	1 : 1, очень похож на предыдущий комплекс	186, 187
[Ca·L·(динитробензоат) ₂] ⁻ · [L·(H ₂ O) ₃] ⁻	9	2,52—2,78	2,46—2,47	—	Один из двух макроциклов не взаимодействует с Ca ²⁺	188
L·[Ca(Pic) ₂ (H ₂ O) ₃] ⁻	7	—	2,28—2,59	2,24—2,38	Ca ²⁺ не капсулирован в полости краун-эфира	189
Комплексы 18-краун-6						
[Na·L·H ₂ O] ⁺ SCN ⁻	7	2,45—2,62	—	2,32	1 : 1, вода выполняет «двойную функцию»	190

[Na·L·(TГФ) ₂] ⁺	8	2,71—2,79	—	2,36; 2,36	Первый пример соединения, содержащего краун-эфирный фрагмент с отрицательным зарядом	191
[Na·L·(P(CN) ₂) ₂] ⁻	8	2,73—2,78	2,44; 2,48	—		
[K·L] ⁺ SCN ⁻	6(8)	2,77—2,83	3,19; 3,19	—	1 : 1; очень слабое взаимодействие с неупорядоченным анионом	192
[K·L·(енолят этилацетоацетата)]	8	2,83—3,02	2,65; 2,73	—	1 : 1, K ⁺ на 0,9 Å выше плоскости макроцикла	193
[K·L·(тозилат)]	8	2,78—2,94	2,69; 2,93	—	1 : 1, краун-эфир в искаженной конформации	194
[K·L·(H ₂ O) ₂] ⁺	8	2,78—3,05	—	2,78; 2,82	1 : 1, оба K ⁺ отстоят от плоскостей краун-эфиров на 0,92 и 0,78 Å соответственно	195
[K·L·(H ₂ O)·M ₀ O ₄] ⁻	8	2,76—2,99	2,79	2,81		
[K ₂ ·L ₂ ·(H ₂ O) ₂ ·M ₀ O ₁₉]	8	2,72—2,88	2,70; 2,72	2,89; 2,93	2 : 2, фрагменты лиганд — K ⁺ связаны анионом	196
[Rb·L·(SCN)] ₂	8	2,93—3,15	3,23; 3,31	—	2 : 2, димер связан мостиком из SCN ⁻	197
[Cs·L·(SCN)] ₂	8	3,03—3,27	3,30; 3,32	—	2 : 2, димер связан мостиком из SCN ⁻	198
[Ca·L·(SCN) ₂]	8	2,56—2,74	2,35; 2,35	—	1 : 1, Ca ²⁺ в центре плоскости лиганда	199
(L) ₂ ·[Mn(H ₂ O) ₆] ²⁺ (ClO ₄ ⁻) ₂	6	—	—	2,14—2,22	Mn ²⁺ не капсулирован лигандом	200
(L) ₂ ·[Co(H ₂ O) ₆] ²⁺ [CoCl ₄] ²⁻	6/4	—	—	2,04—2,12	Оба Co ²⁺ не связаны краун-эфирами	201
([UCl ₃ ·L] ⁺) ₂ [UO ₂ Cl ₃ (OII)(H ₂ O)] ²⁻	9	2,48—2,61	—	—	1 : 1, опубликованные координаты сомнительны	202
L·(H ₂ O) ₃ ·[UO ₂ (H ₂ O) ₂ (NO ₃) ₂]	8	—	2,48—2,49	2,43; 2,43	UO ₂ ²⁺ не капсулирован лигандом	
Комплексы бензо-(L'- и 4-нитробензо(L'')-18-краун-6						
[Rb·L'·(SCN)] ₂	8	2,91—3,13	3,04; 3,05	—	2 : 2, димер связан мостиком из SCN ⁻	204
[Sr·L'·(H ₂ O) ₃] ²⁺ (ClO ₄ ⁻) ₂	9	2,66—2,72	—	2,55—2,58	1 : 1	205
[Ba·L'·(H ₂ O) ₂ (ClO ₄ ⁻) ₂]	10	2,80—2,85	2,79; 2,94	2,78; 2,84	1 : 1	205
[Rb·L''·(SCN)]	8	2,95—3,08	2,90	—	1 : 1, Rb ⁺ взаимодействует с нитро-группой соседней молекулы лиганда	206
[Cs·L''·(SCN)]	8	3,04—3,25	Cs—N:3,44 Cs—S:3,68	—	1 : 1, Cs ⁺ взаимодействует с нитро-группой, как в предыдущем комплексе	207

Продолжение табл. 10

Соединение	Координационное число	Межатомные расстояния, Å			Тип комплекса и его стехиометрия	Литература
		M—O	M—анион	M—O (растворитель)		
Комплексы дibenзо-18-краун-6 NaBr·L·2H ₂ O молекула А: [Na·L·H ₂ O·Br] молекула Б: [Na·L·(H ₂ O) ₂] ⁺ Br ⁻	8 8	2,54—2,89 2,63—2,82	2,82 —	2,35 2,27; 2,31	1 : 1, два различных комплекса с разной координацией. А — комплексная ионная пара, Б — комплекс с катионом	208
[Na·L] ⁺ SCN ⁻	6	2,74—2,89	—	—	1 : 1, для Na ⁺ катионный центр заполнен на 45%, для Rb ⁺ (см. ниже) — на 55%	209, 210
KI·L·1/2H ₂ O молекула А: [K·L·I] молекула Б: [K·L·H ₂ O] ⁺ I ⁻	7 7	2,73—2,79 2,73—2,79	3,52 —	— 2,72	1 : 1, два разных комплекса с различными типами координации	211
[K·L·I·(тиомочевина)]	7	2,71—2,80	3,57	—	Полимерный комплекс 1 : 1 : 1 KI, краун-эфира и тиомочевины 1 : 1, для	212
[Rb·L·(SCN)]	7	2,86—2,94	2,94	—	Rb ⁺ катионный центр заполнен на 55%, для Na ⁺ — на 45% (см. выше)	209, 210
[Sm·L·(ClO ₄) ₃]	10	2,41—2,59	2,36—2,64	—	1 : 1	213
Комплексы тетраметилдibenзо-18-краун-6 (изомер F=L': метильные группы — цис, анти, цис, цис; изомер G=L'': метильные группы — транс, анти, транс, транс)						
[Cs·L' [·] (SCN)] ₂	8	3,07—3,34	3,30; 3,32	—	2 : 2, димер связан мостиком из SCN ⁻	214

[Cs·(L'') ₂] + SCN-	12	3,12—3,36	—	—	Сэндвич 2:1 с разделенными зарядами	214, 215
<i>Комплексы дициклогексано-18-краун-6</i>						
[Na·L·(H ₂ O) ₂] + Br-	8	2,68—2,97	—	2,36; 2,35	1:1, лиганд — <i>цис,анти,цис</i> -изомер	216, 217
[Ba·L·(SCN) ₂ ·(H ₂ O)]	9	2,80—2,91	2,88; 2,88	2,80	1:1, лиганд — <i>цис,син,цис</i> -изомер	218
[La·L·(NO ₃) ₃]	12	6	6	—	1:1, лиганд — <i>цис,син,цис</i> -изомер	219
([UCl ₃ ·L] ⁺) ₂ UCl ₆ ²⁻	9	2,47—2,65	—	—	1:1, лиганд — <i>цис,син,цис</i> -изомер	220
<i>Комплексы 2,3-нафто-20-краун-6</i>						
[K·L·(SCN)]	7	2,73—2,88	3,26	—	1:1, K ⁺ слабо взаимодействует с непорядоченным SCN-	221
<i>Комплекс 4,18-диоксобензо-21-краун-7</i>						
[K·L·(SCN)]	8	2,77—3,07	N:2,80; S:3,49	—	1:1, K ⁺ взаимодействует также с соседним SCN-	222
<i>Комплексы дibenзо-24-краун-8</i>						
[Na ₂ ·L·(o-динитрофенолят) ₂]	6	2,47—2,62	2,30—2,40	—	1:2, каждый Na ⁺ координирован тремя эфирными атомами кислорода	223
[K ₂ ·L·(SCN) ₂]	7	2,73—2,98	2,87; 2,88	—	1:2, оба SCN- соединяют мостиком ионы металла	224, 225
[Ba·L·(ClO ₄) ₂]	10	2,76—3,04	2,72; 2,79	—	1:1	226
[Ba·L·(H ₂ O) ₂ ·(Pic) ₂]	10	2,86—3,00	2,67—3,09	2,73; 2,77	1:1, полость лиганда совместно занимают Ba ²⁺ и молекула воды	227
<i>Комплексы дibenзо-30-краун-10</i>						
[Na ₂ ·L·(SCN) ₂]	7	2,40—2,59	2,36	—	1:2	228
[K·L] ⁺ I-	10	2,85—2,93	—	—	1:1	229
[K·L] ⁺ SCN-	10	2,84—2,96	—	—	1:1	230
[Rb·L] ⁺ [(SCN)·(H ₂ O)]-	12	2,96—3,19	—	—	1:1	231

Продолжение табл. 10

Соединение	Координационное число	Межатомные расстояния, Å			Тип комплекса и его стехиометрия	Литература
		M—O	M—анион	M—O (растворитель)		
Комплекс спиробис(18,18'-19-краун-6)						
[Li ₂ ·L·(H ₂ O) ₄] ²⁺ ·(I ⁻) ₂	5	1,93—2,21	—	1,93, 1,96	1 : 2, каждый макроцикл связывает Li ⁺ и молекулу воды	232
Комплексы 1,10-диаза-18-краун-6 ^a						
[K·L·(SCN)]	7	O: 2,82—2,84 N: 2,86; 2,86	3,33	—	1 : 1, SCN ⁻ связывают в кристалле молекулы комплекса	233
[Pb·L(SCN) ₂]	8	O: 2,79—2,88 N: 2,75; 2,75	2,89; 2,89	—	1 : 1, Pb ²⁺ координирован атомами серы	234
[Cd·L·I ₂]	8	O: 2,81—2,84 N: 2,48; 2,48	2,83; 2,83	—	1 : 1	235
[Hg·L·I ₂]	8	O: 2,91—2,94 N: 2,72; 2,72	2,68; 2,68	—	1 : 1	235
[Cu·L·Cl ₂]	6	O: 2,71; 2,75 N: 2,03; 2,04	2,28; 2,34	—	1 : 1, Cu ⁺ координирован двумя атомами кислорода и двумя атомами азота лиганда	236
[Cu·L·Br ₂]	6	O: 2,77; 2,77 N: 2,01; 2,01	2,44; 2,51	—	1 : 1, строение аналогично строению предыдущего комплекса	237

^a L — лиганд; относится к краун-эфиру, указанному в подзаголовке; Pic — пикрат.

^b Данные отсутствуют.

^c Отдельно приводятся расстояния между ионом металла и атомом азота (N) лиганда.

Таблица 11. Несвязанные краун-эфиры, для которых опубликованы данные рентгеноструктурного анализа

Соединение	Примечание	Литература
12-Краун-4		238
Бензо-15-краун-5		239
18-Краун-6		240, 241
Дибензо-18-краун-6		209, 210, 242
Дициклогексано-18-краун-6		243, 244
Тетраметилдibenзо-18-краун-6		245
2,6-Диоксо-18-краун-6		246
18-Краун-6 с двумя сахарида- ными остатками	Упорядоченная структура, не име- ет обычной эллиптической формы	247
Производное 20-краун-6	Частичная неупорядоченность кон- формации	248
2,6-Диметилбензойная кисло- та-18-краун-5		249
Диметилдibenзо-21-краун-7		250
2,4-Диоксо-16-краун-5	Все эфирные атомы кислорода ориентированы внутрь полости	251
Бис-2,4-пиrimидино-20-краун-6		252
Дibenzo-24-краун-8		253
Дibenzo-30-краун-10		229
1,10-Диаза-18-краун-6	Полость почти круговая	254
1,10-Дитиа-18-краун-6	Атомы серы имеют экзо-ориента- цию	255
1,4-Дитиа-18-краун-6	То же	255

5.3. Влияние типа аниона и катиона на структуру комплекса

Связь между размерами полости и иона извлекаемого металла вполне вероятна. Однако данная концепция является слишком упрощенной. В действительности существуют другие важные факторы, определяющие структуру комплекса, такие, как заместители в лиганде и анион. Так, лиганд дibenzo-18-краун-6, являющийся менее гибким, чем незамещенный аналог, не подвергается искажению структуры в комплексе с NaBr [208]. Катион натрия занимает положение, несколько отстоящее от центра макроцикла, и расстояние от него до эфирных атомов кислорода несколько превышает то же расстояние в комплексе 18-краун-6 с NaSCN (2,71 по сравнению с 2,55 Å). Это также верно для комплекса 18-краун-6 с $\text{NaP}(\text{CN})_2$ и тетрагидрофурном (ТГФ) состава 1:1:1. При рентгеноструктурном анализе этого соединения было установлено, что оно состоит из двух различных комплексов. Один из них включает макроцикл, в по-

лости которого расположен ион Na^+ , а атомы кислорода двух молекул ТГФ занимают апикальные координационные положения. Другой комплекс также содержит макроцикл с ионом натрия внутри полости и два дицианоfosфидных иона, координированных с ионом металла через атом азота одной из цианогрупп. Это первый известный пример соединения, содержащего отрицательно заряженный краун-эфирный фрагмент. В обоих комплексных ионах, как в $[18\text{-краун-6}\cdot\text{Na}\cdot(\text{TGF})_2]^+$, так и в $[18\text{-краун-6}\cdot\text{Na}\cdot[\text{P}(\text{CN})_2]_2]^-$, макроцикл принимает полностью регулярную конформацию, такую же, как и в комплексах 18-краун-6 с K^+ , Rb^+ и Cs^+ . Таким образом, присутствие молекул растворителя или анионов, способных занять апикальные координационные положения, позволяет избежать невыгодных искажений конформации лиганда. Это дополнительно подтверждается тем фактом, что в комплексе 18-краун-6 с $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ [199] ион Ca^{2+} расположен в центре недеформированного макроцикла, хотя ионный радиус иона Ca^{2+} очень близок к ионному радиусу Na^+ (см. табл. 1). Наличие двух координирующих анионов приводит к полному заполнению координационной сферы иона металла.

Если анион интенсивно взаимодействует с ионом металла с образованием ионной пары, то он стремится «вытащить» ион металла из краун-эфирного цикла. Так, если в комплексе KSCN с 18-краун-6 K^+ расположен точно в плоскости эфирных атомов кислорода, то в случае, когда анионом является образующий хелаты этилацетоацетат, K^+ расположен на $0,9 \text{ \AA}$ выше этой плоскости [193]. Это приводит к значительному увеличению расстояний $\text{K}\cdots\text{O}$ (краун-эфирный) — $2,83$ — $3,02$ по сравнению с $2,77$ — $2,83 \text{ \AA}$ в комплексе с KSCN .

Этот эффект еще ярче выражен в комплексе бензо-15-краун-5 с пикратом кальция [189]. Хотя по размеру ион металла точно соответствует размеру полости 15-членного цикла, он тем не менее совсем не вступает с ним в контакт. Вместо этого он связан в хелатный комплекс, включающий атомы кислорода гидроксильной и орто-нитрогрупп двух пикрат-ионов. Остальные координационные центры заняты тремя молекулами воды. Две из них связаны водородными связями с соседними молекулами краун-эфира, что стабилизирует структуру (рис. 30). Интересно отметить, что хотя лиганд и не связан, принимаемая им конформация отличается от конформации свободного бензо-15-краун-5 [239], но аналогична конформации бензо-15-краун-5 в комплексах с ионами металлов. Отсюда можно сделать вывод, что водородные связи с молекулами воды могут вызвать те же изменения конформации лиганда, что и ионы металла. Это указывает на малые энергетические барьеры между различными конформациями.

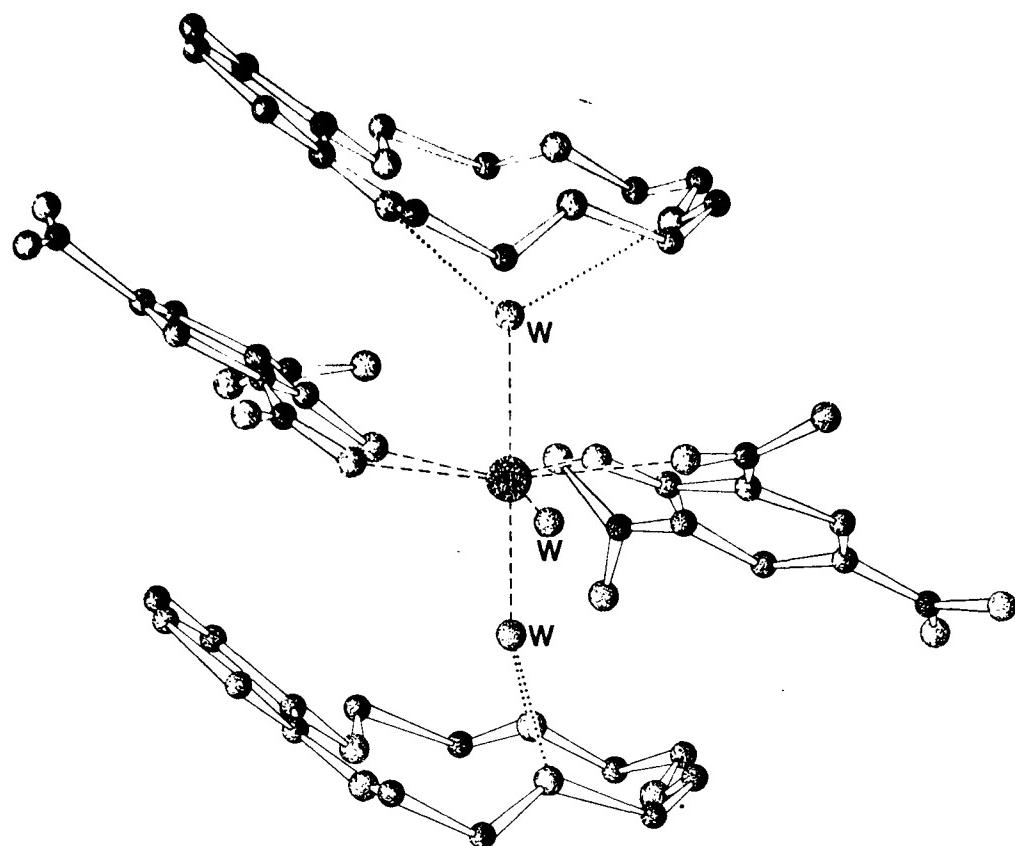


Рис. 30. Структура комплекса бензо-15-краун-5 с пикратом кальция и тремя молекулами воды (W) (атомы водорода не показаны).

Очевидно, что структура вышеописанного комплекса определяется наличием объемистых пикрат-анионов, *o*-нитрогруппы которых исключают дальнейшее приближение молекулы краун-эфира к иону Ca^{2+} . При замене пикрата 3,5-динитробензоат-анионом, в котором отсутствует *o*-нитрогруппа, ион Ca^{2+} девятнадцатькоординирован карбоксильными атомами кислорода и всеми пятью атомами кислорода краун-эфира, но отстоит от их плоскости на 1,38 Å [188]. Кроме того, в кристаллической структуре содержится свободная молекула бензо-15-краун-5, связанная водородными связями с водой.

Анион оказывает влияние не только на расстояние между ионом металла и лигандром, но также и на конформацию самого лиганда. Опубликованы данные о кристаллических структурах комплекса бензо-15-краун-5 с $\text{Ca}(\text{SCN})_2$, сольватированного водой и метанолом [186, 187]. Конформации краун-эфира в обеих структурах практически аналогичны, ион Ca^{2+} расположен на 1,22 Å выше плоскости донорных атомов. Однако конформация лиганда в данном комплексе сильно отличается от его конформации в комплексе с 3,5-динитробензоатом кальция [188]. Это

можно объяснить различными координационными числами (8 в комплексе с роданидом и 9 в комплексе с 3,5-динитробензоатом), что влияет на эффективную плотность заряда катиона и наряду с изменившимся расстоянием между краун-эфирами и Ca^{2+} приводит к иной поляризации лиганда катионом. Кроме того, в комплексе с 3,5-динитробензоатом один из объемистых ароматических анионов расположен над бензольным кольцом краун-эфира*.

Зависимость структуры комплекса от природы аниона особенно ярко выражена в случае катионов щелочноземельных металлов. Вследствие относительно высокой плотности заряда (см. табл. 1) эти ионы в комплексах с краун-эфирами *всегда связаны в ионные пары*. Известны только два исключения из этого правила. Так, в комплексах 12-краун-4 с MgCl_2 [178] и CaCl_2 [179] ионы металлов сильно гидратированы. Эти молекулы воды вытесняют хлорид-ионы, а в случае комплекса с Mg^{2+} — также и молекулу краун-эфира. Молекулы воды осуществляют «двойную функцию» [261], поскольку они стабилизируют катион, координируя его, и стабилизируют анион посредством водородной связи, понижая таким образом его нуклеофильность.

Действительно, сильно нуклеофильные анионы, такие, как Cl^- , в отсутствие эффективной их стабилизации водородной связью с протонными растворителями или донорами протонов, такими, как пикриновая кислота, препятствуют синтезу комплексов краун-эфиров [262]. Анионы, способствующие синтезу комплексов краун-эфиров, имеют «мягкий» характер в соответствии с теорией жестких и мягких кислот и оснований Пирсона, например SCN^- , ClO_4^- , Br^- , I^- и пикрат.

* Недавно методами рентгеноструктурного анализа были изучены комплексы ряда краун-эфиров (дибензо-24-краун-8, дибензо-18-краун-6, 18-краун-6, бензо-15-краун-5, 15-краун-5 и 12-краун-4) с солями кальция общей формулы CaX_2 ($\text{X} = \text{Cl}^-, \text{I}^-, \text{ClO}_4^-, \text{NO}_3^-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$, $\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COO}^-$). Установлено, что в отличие от комплексов с катионами щелочных металлов данные комплексы имеют состав 1 : 1. При этом в координации иона Ca^{2+} участвуют электронодонорные атомы анионов (кроме иодид-иона). По видимому, в случае иона Ca^{2+} взаимодействие металл — анион сильнее, чем в комплексах щелочных металлов, что препятствует образованию сэндвичевых структур или биядерных комплексов. В комплексе с 18-краун-6 ион кальция располагается в полости макроцикла. При этом только в присутствии монодентатных анионов все звенья $\text{C}—\text{O}—\text{C}—\text{C}—\text{O}—\text{C}$ макроцикла находятся в выгодной *транс-госи-транс*-конформации. В комплексах с краун-эфирами, обладающими полостью меньшего размера, ион Ca^{2+} расположен надней и дополнительно координирован электронодонорными атомами катиона, воды или растворителя. В комплексе Ca^{2+} с дибензо-24-краун-8 установлено наличие внутренней координационной сферы с семью электронодонорными атомами, причем из восьми атомов кислорода краун-эфира только четыре участвуют в координации центрального иона (Раевский О. А., Ткачев В. В., Атовмян Л. О., Зубарева В. Е. — 7-й Всесоюзный симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул. Пущино, 1986. Тез. докл., Пущино, 1986, с. 139). — Прим. перев.

Различия в плотности заряда, существующие между катионами щелочных и щелочноземельных металлов одинакового радиуса, например Na^+ и Ca^{2+} , вызывают определенные различия в структуре их комплексов с краун-эфирами. Это ясно показывает, что принцип соответствия размера иона размеру полости является не единственным фактором, определяющим структуру комплекса. В комплексе бензо-15-краун-5 с NaI [184] заряды катиона и аниона разделены молекулой воды, выполняющей, как описано выше, «двойную функцию». Катион Na^+ отстоит от плоскости краун-эфира лишь на 0,75 Å, в то время как в комплексе $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ расстояние Ca^{2+} от плоскости краун-эфира составляет 1,22 Å [186, 187]. Более того, имеются и глубокие различия в конформациях лигандов — один из торсионных углов $\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}$ отличается на 90° .

5.4. Одновременное комплексообразование с ионом металла и водой или двумя ионами металла

Выше были рассмотрены две возможные структуры комплекса краун-эфира с катионом, размер которого слишком мал для заполнения полости лиганда. Лицанд может или «обернуться» вокруг катиона, как в случае комплекса 18-краун-6 с NaSCN , или катион находится в центре краун-эфира, не меняющего своей конформации. При этом расстояния между центральным катионом и донорными атомами больше оптимальных, как в случае комплекса 18-краун-6 с $\text{NaP}(\text{CN})_2$ и ТГФ. Однако существует и возможность заполнения полости молекулы-хозяина за счет одновременного связывания в комплекс иона металла и молекулы воды. Пример этого был недавно обнаружен Цуглером и Кальманом при изучении структуры комплекса иодида лития с краун-эфиром «мультипетлей», в котором два фрагмента 19-краун-6 соединены спиро-стыком [232]. В каждой «петле» содержится один катион Li^+ и одна молекула воды. Последняя образует две водородные связи с двумя эфирными атомами кислорода и взаимодействует также с ионом лития (рис. 31). Ион металла координирован данной молекулой воды, тремя эфирными атомами кислорода и другой молекулой воды, находящейся вне полости лиганда. Таким образом, один из донорных атомов лиганда не взаимодействует ни с водой, ни с Li^+ , и именно в этой части коронанда наблюдаются наибольшие отклонения от нормальных торсионных углов.

Несколько похожий случай имеет место в комплексе дibenzo-24-краун-8 с пикратом бария [227]. Катион бария занимает лишь одну часть цикла, а вторая занята молекулой воды, связанной водородной связью с рецептором и координирующей ион Ba^{2+} . Интересно отметить, что ситуация полностью меняется,

когда вместо пикрата присутствует ClO_4^- -анион. В этом комплексе полиэфир «обертывается» вокруг иона бария, который координирован всеми эфирными атомами кислорода и двумя перхлорат-анионами [226]. Это еще один пример определяющего влияния аниона на структуру комплекса.

Ионный радиус K^+ очень близок к ионному радиусу Ba^{2+} , но плотность заряда гораздо ниже (см. табл. 1). В результате дибензо-24-краун-8 может образовывать комплекс с KSCN со стехиометрией 1:2 (краун-эфир:ион металла), в котором в полости макроцикла одновременно связаны два иона калия, соединенных мостиком из SCN^- -ионов [224, 225]. Аналогичная

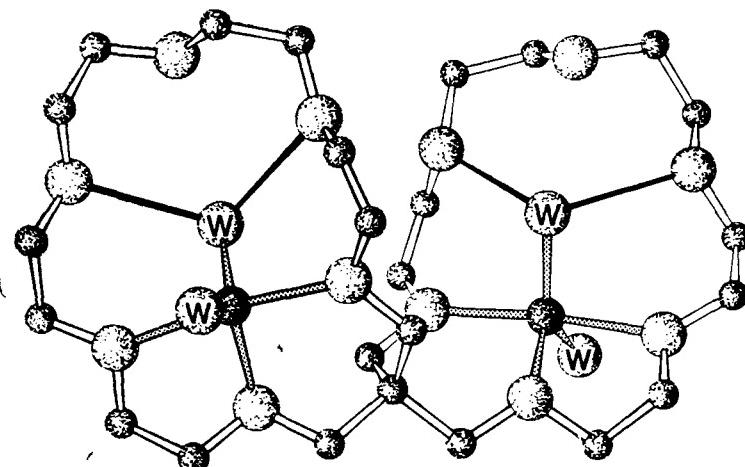


Рис. 31. Комплекс иодида лития с бициклическим лигандом спиро-бис-19-краун-6 состава 1:2 (молекулы воды обозначены буквой W; иодид-анионы и атомы водорода не показаны).

структура была обнаружена при рентгеноструктурном анализе комплекса о-нитрофенолята натрия с тем же лигандом [223] (рис. 32).

Аналогично дибензо-24-краун-8 и гораздо более крупный дибензо-30-краун-10 связывают одновременно два иона Na^+ [228]. Однако с калием и рубидием образуются только комплексы состава 1:1 [229—231]. Это происходит потому, что лиганд полностью «обертывается» вокруг связанного иона, что приводит к его эффективной трехмерной инкаспулации (рис. 33), аналогичной той, что наблюдается при использовании валиномицина.

5.5. Образование сэндвичевых комплексов

Катионы рубидия и цезия слишком велики по размеру для полости 18-краун-6 и лежат над ней. Однако исследование комплексов 18-краун-6 и дибензо-18-краун-6 с цезием ЯМР-спектро-

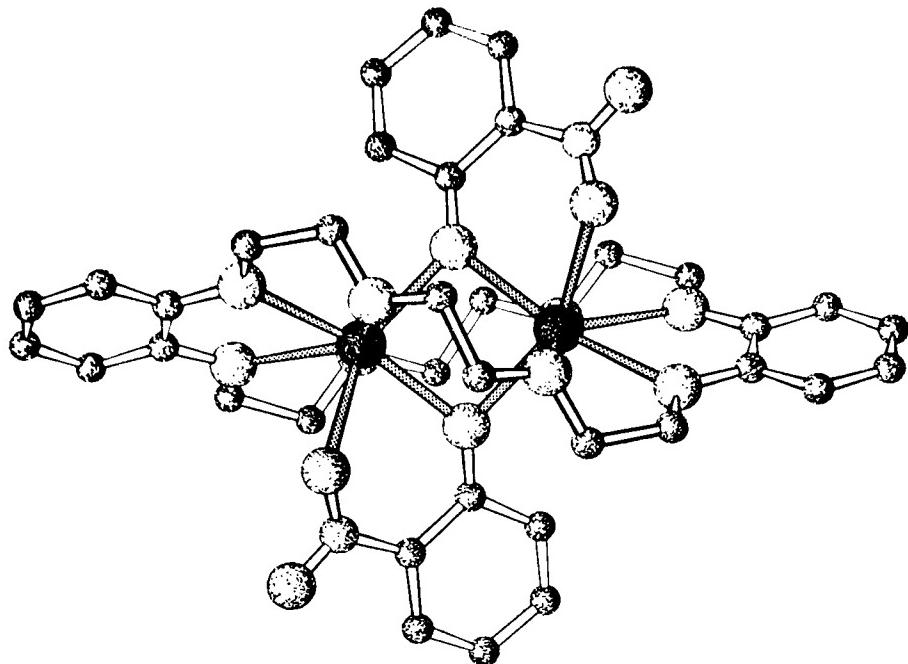


Рис. 32. Структура комплекса состава 1 : 2 дибензо-24-краун-8 с *o*-нитрофенолятом натрия (атомы водорода не показаны).

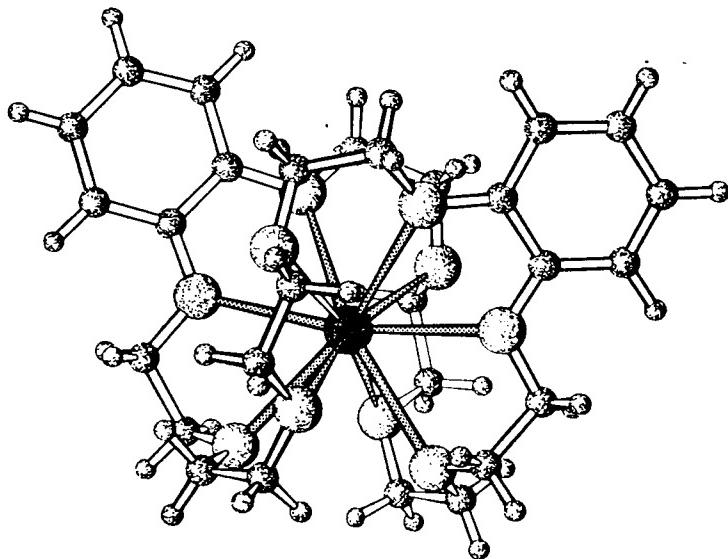


Рис. 33. Структура комплекса дибензо-30-краун-10 с K^+ .

скопией на ядрах 1H , ^{13}C и ^{133}Cs показало, что при низких температурах образуются сэндвичевые комплексы состава 2 : 1. Следует, однако, подчеркнуть, что такие комплексы образуются в присутствии анионов типа BPh_4^- и BF_4^- , которые не координируют катион и таким образом благоприятствуют образованию

сэндвичевых комплексов. Тем не менее «сэндвич» является структурой, общей для многих комплексов краун-эфиров с крупными катионами, которые не могут разместиться в полости. Первым сэндвичевым комплексом краун-эфира, структура которого была определена рентгеноструктурным анализом, был комплекс KI с бензо-15-краун-5 [185]. В данном комплексе ион калия просто координирован всеми десятью эфирными атомами кислорода и таким образом полностью экранирован от аниона (рис. 34).

В некоторых случаях стехиометрический состав комплекса весьма чувствителен к небольшим изменениям конфигурации лиганда. Так, мезо-изомер F 7,9,18,20-тетраметилдibenzo-18-

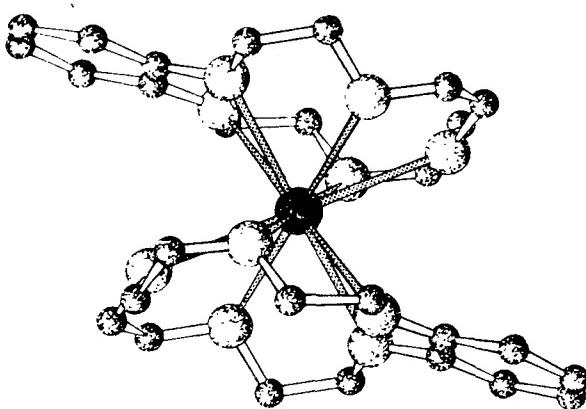


Рис. 34. Сэндвичевый комплекс бензо-15-краун-5 с K^+ (атомы водорода не показаны).

краун-6 (формулу см. на рис. 22) образует с CsSCN димер состава 2:2, содержащий мостик из роданид-ионов [214], как и в комплексе 18-краун-6 с CsSCN . Однако если лигандом является оптически активный изомер G, то использование рацемата приводит к образованию сэндвичевого комплекса состава 2:1 с разделенными зарядами, в котором цезий координирован 12-кратно [214, 215].

Также следует отметить, что сэндвичевая структура не является исключительной чертой комплексов краун-эфиров с крупными ионами металлов, размеры которых превышают размеры полости лиганда. Данные ИК-спектроскопии показывают, что бензо-15-краун-5 образует сэндвичевый комплекс состава 2:1 с ионами Na^+ , подходящими по размеру полости лиганда, когда анионом является тетрафенилборат [267]. Этот анион не имеет донорных атомов. Поэтому полное координационное насыщение ионов Na^+ достигается с помощью второй молекулы краун-эфира.

5.6. Тройные комплексы краун-эфиров

В 1970 г. Педерсен [268] сообщил об образовании тройных аддуктов из дibenzo-18-краун-6, роданида или иодида калия и тиомочевины. Их стехиометрический состав колебался от 1:1:1 до 1:1:6. Один из этих «суперкомплексов» — 1:1:1-аддукт

краун-эфира, KI и тиомочевины — недавно изучен методом рентгеноструктурного анализа [212]. При этом установили, что ион калия расположен в центре циклического эфира и координирован со всеми эфирными атомами кислорода и иодид-анионом, так же как и в обычном комплексе этого же лиганда и KI состава 1:1 [211]. Тиомочевина не участвует в связывании иона металла и не контактирует с полиэфирным лигандром. Она образует полимерные двумерные слои, связанные водородными связями. Один из атомов водорода каждой амидной группы находится в контакте с атомом серы соседней молекулы тиомочевины, а другой участвует в водородной связи N—H...I с иодид-анионом (рис. 35). Участие аниона в водородной связи приводит к некоторому увеличению расстояния K⁺...I⁻ по сравнению с расстоянием в обычном комплексе KI. По-видимому, тиомочевина стабилизирует анион за счет водородной связи, так же как и вода во многих комплексах краун-эфиров, что способствует связыванию иона металла коронандом. Полученный аддукт может быть назван «дважды обернутой солью» [268].

6. Макрополициклические молекулы-хозяева: криптанды и их комплексы с катионами

Макрополициклические лиганды, обычно называемые криптандами, имеют трехмерные внутримолекулярные полости (*крипты*). Комплексы этих соединений с щелочными и щелочноземельными металлами (*криптаты*) гораздо более устойчивы, чем комплексы краун-эфиров (*крипратный эффект*) [13, 289]. Так, комплекс K⁺ с [2.2.2]криптандом (номенклатуру см. на рис. 36) в 10⁵ раз более устойчив, чем соответствующий комплекс диаза-18-краун-6, и в 10⁴ раз — чем комплекс калия с валиномицином [293]. Более того, криптанды меньшего размера обладают выраженным пиками селективности по отношению к катионам щелочных или щелочноземельных металлов (табл. 12), что согласуется с принципом соответствия размера иона размеру полости.

В бициклических олигоэфирах, обычно называемых [2]крипратами, в голове моста находятся атомы азота. Каждый из них может быть ориентирован либо внутрь, либо во внешнюю сторону полости, что приводит к трем возможным стереоизомерным формам: «эндо — эндо», «эндо — экзо» и «экзо — экзо» (рис. 37) [13]. Вследствие того, что неподеленная электронная пара атома азота ориентирована по направлению к иону металла, наиболее благоприятной для образования комплекса изомерной формой является форма «эндо — эндо», которая была обнаружена методами рентгеноструктурного анализа как во всех катион-

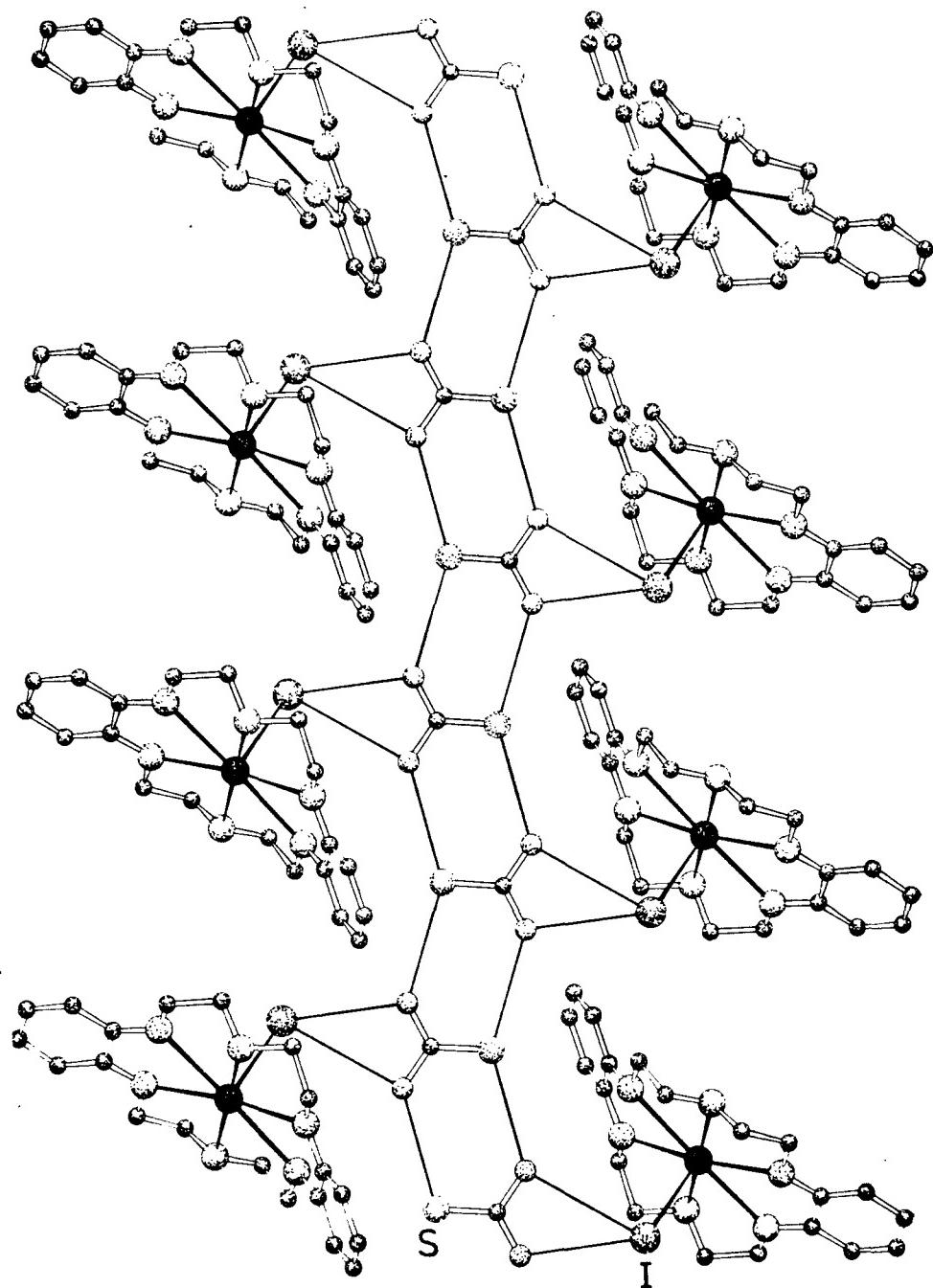


Рис. 35. Полимерная структура тройного «суперкомплекса» дibenзо-18-краун-6, иодида калия и тиомочевины.

Обратите внимание на бесконечные плоскости из молекул тиомочевины. Иодид-анион и сера обозначены символами элементов.

ных комплексах криптандов, так и для свободного [2.2.2]криптанда [291].

При изучении кристаллических структур N-боран[1.1.1]криптанда [292] и N,N-дигоран[2.2.2]криптанда [291], у которых к атомам азота присоединены группы BH_3 , были обнаружены формы «эндо — экзо» и «экзо — экзо».

Таблица 12. Логарифмы констант устойчивости ($\lg K$) криптантов [296]

Криптанд (см. рис. 36)	$\lg K$								
	Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
[2.1.1]	4,3	2,8	<2,0	<2,0	<2,0		2,8	<2,0	<2,0
[2.2.1]	2,5	5,4	4,0	2,6	<2,0	<2,0	7,0	7,4	6,3
[2.2.2]	<2,0	3,9	5,4	4,4	<2,0	<2,0	4,4	8,0	9,5
[3.2.2]	<2,0	<2,0	2,2	2,1	2,2	<2,0	~2,0	3,4	6,0

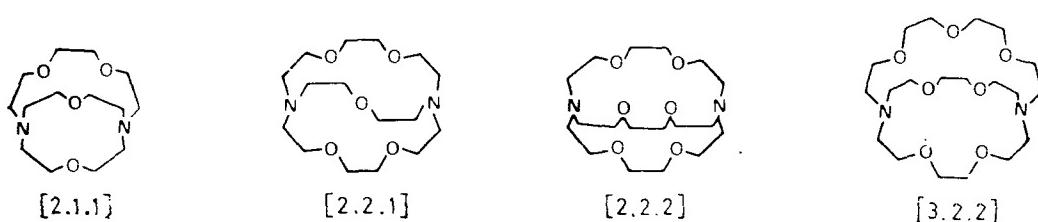


Рис. 36. Структурные формулы некоторых криптандов.

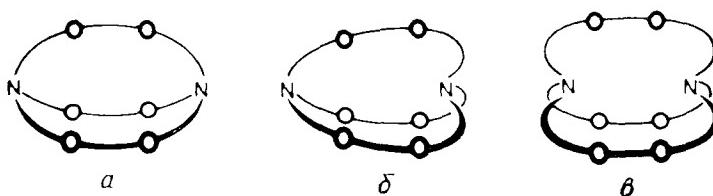


Рис. 37. Стереоизомерные формы криптандов.
а — «эндо — эндо»; б — «эндо — экзо»; в — «экзо — экзо» [15].

Как и для моноциклических полиэфирных лигандов, предпочтительными конформациями заместителей при связях C—C и C—O являются склоненная (синклинальная) и заторможенная (антитерапланарная) соответственно. Величины торсионных углов C—N—C—C и C—C—N—C лежат в соответствующих этим конформациям интервалах, характеризующихся низкой энергией.

Методом рентгеноструктурного анализа изучено большое число комплексов [2.2.2]криптанда (табл. 13). Величину, наиболее соответствующую размеру полости этого криптанда, име-

Таблица 13. Координационные расстояния в криптатах, определенные методом рентгеноструктурного анализа. Для иллюстрации относительной подвижности скелета криптанда приведены расстояния N...N^a

Соединение	Координационное число	Длины связей, Å				Расстояние N...N, Å	Примечание	Литература
		M—O	M—N	M—анион	M—OH ₂			
Комплекс [2.1.1] криптанда								
[Li·L] ⁺ I ⁻	6	2,08—2,17	2,29; 2,29	—	—	4,21		269
Комплексы [2.2.1] криптанда								
[Na·L] ⁺ SCN ⁻	7	2,45—2,52	2,59; 2,70	—	—	4,94	Na ⁺ расположен в центре	270
[K·L·(SCN)]	8	2,70—2,87	2,90; 2,92	—	—	5,14	K ⁺ расположен в 18-членном цикле	270
[Co·L] ²⁺ [Co(SCN) ₄] ²⁻	7	2,10—2,22	2,20; 2,24	—	—	4,20	Co ²⁺ расположен в центре	271
Комплексы [2.2.2] криптанда								
[Na·L] ⁺ I ⁻	8	2,57—2,58	2,72; 2,78	—	—	5,50		272
([Na·L] ⁺) ₂ [Fe(CO) ₄] ²⁻	8	cp. 2,53	cp. 2,80	—	—	cp. 5,60		273
([Na·L] ⁺) ₂ [Fe ₂ (CO) ₆ (μ ₂ -PPh ₂) ₂] ³⁻	7	2,50—2,75	2,69 (3,14) ⁶	—	—	5,84		274
[Na·L] ⁺ Na ⁻	8	cp. 2,57	cp. 2,72	—	—	5,43		275
([Na·L] ⁺) ₃ Sb ₇ ³⁻	8	2,40—2,71	2,83; 2,94	—	—	cp. 5,84		276
([Na·L] ⁺) ₄ Sm ₉ ⁴⁻								
молекула А	6	2,47—2,57	2,90; 2,93	—	—	5,92		
молекулы Б, В, Г	8	2,41—2,76	—	—	—	6,07		277
[K·L] ⁺ I ⁻	8	2,78—2,79	2,87; 2,87	—	—	5,75		278
[Rb·L] ⁺ [(SCN)(H ₂ O)] ⁻	8	2,88—2,93	2,99; 3,01	—	—	6,00	Вода связана водородной связью с SCN ⁻	279
[Cs·L] ⁺ [(SCN)(H ₂ O)] ⁻	8	2,96—2,97	3,02; 3,05	—	—	6,07	То же	279

[Ca·L·(H ₂ O)] ²⁺ (Br ⁻) ₂	9	2,49—2,55	2,72; 2,72	—	2,42	5,44	Вода выполняет «двойную функцию»	280
[Ba·L·(SCN)(H ₂ O)] ⁺ SCN ⁻ молекула А молекула Б	10	2,75—2,82	2,94; 3,00	2,91	2,88	5,94	В обеих молекулах вода выполняет «двойную функцию»	281
	10	2,74—2,89	2,99; 3,00	2,88	2,84	5,99		281
[Tl·L] ⁺ [(HCOO)(H ₂ O)] ⁻	8	2,90—2,91	2,95; 2,95	—	—	5,89	Вода связана водородной связью с HCOO ⁻	282
[Pb·L·(SCN)(SCN)]	10	2,73—2,98	2,86; 2,91	N: 2,64 S: 3,12	—	5,76		283
([La·L·(NO ₃) ₂] ⁺) ₃ [La(NO ₃) ₆] ³⁻	12	2,64—2,74	2,81—2,85	2,63—2,69	—	ср. 5,62		284
[Eu·L·(ClO ₄)] ²⁺ (ClO ₄ ⁻) ₂	10	2,44—2,52	2,64; 2,70	2,67; 2,71	—	5,34	Один ClO ₄ ⁻ играет роль бидентатного аниона	285, 286
[Sm·L·(NO ₃)] ²⁺ [Sm(NO ₃) ₅ (H ₂ O)] ²⁻	10	2,44—2,57	2,75; 2,78	2,48; 2,50	—	5,53	NO ₃ ⁻ играет роль бидентатного аниона	287
[Ag·L] ⁺ [Ag ₃ (SCN) ₄] ⁻	8	2,66—2,85	2,40—2,50	—	—	4,92	Связи Ag—N частично ковалентны	293
Комплекс [3.2.2] криптанда								
[Ba·L·(H ₂ O) ₂] ²⁺ (SCN ⁻) ₂	11	2,80—3,09	3,08; 3,18	—	2,81; 2,87	6,10	Молекулы воды выполняют «двойную функцию»	288

^a L — лиганд; относится к криптанду, указанному в подзаголовке.

^b Два атома не связаны.

ет катион калия (диаметр полости 2,80 Å, ионный диаметр 2,66 Å). Однако криптанд обладает достаточной гибкостью, чтобы связать и меньший по размеру ион натрия. При этом комплексообразование сопровождается значительным «скручиванием» лиганда, на что указывают менее благоприятные значения торсионных углов [272]. Более того, в то время как Na^+ в комплексе NaI с [2.2.2]криптандом [272] довольно правильно 8-координирован, для комплексов $([2.2.2]\text{Na})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\mu_2\text{-PPh}_2)_2$ [274] и $([2.2.2]\text{Na})_4\text{Sn}$, [277] были установлены другие значения координационных чисел. В этих комплексах координационное число натрия уменьшается до семи и шести соответственно. Структура лиганда искажается в меньшей степени. По-видимому, в комплексах [2.2.2]криптанда с Na^+ имеется взаимозависимость между менее выгодной координацией иона-гостя и конформационным напряжением лиганда.

Комpleксы [2.2.2]криптанда с более крупными ионами, такими, как Rb^+ и Cs^+ , показывают, что он обладает определенной гибкостью. При переходе от K^+ к Rb^+ и Cs^+ расстояние между двумя атомами азота, расположенными в голове моста, определяющее размер полости, увеличивается от 5,75 до 6,00 и 6,07 Å, что сопровождается изменением средних значений торсионных углов при связях C—C от 54 до 67 и 70° [279]. Более того, в комплексе Ag^+ с [2.2.2]криптандом расстояние N…N составляет всего лишь 4,92 Å, в то время как в свободной молекуле оно является максимальным и составляет 6,87 Å [291]. Последняя имеет удлиненную форму, как и свободные краун-эфиры, описанные в разд. 5.

В комплексе Cs^+ с [2.2.2]криптандом, так же как и в комплексе Cs^+ с ионаактином (см. разд. 3), расстояния $\text{Cs}^+ \cdots \text{O}$ несколько меньше, чем соответствующая сумма вандерваальсов радиуса кислорода и ионного радиуса Cs^+ . Это указывает на сильное давление, оказываемое катионом на лиганд. Действительно, данные ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{133}Cs показывают, что в растворе [2.2.2]криптанд образует **эксклюзивный комплекс** с ионом Cs^+ , т. е. ион металла не занимает центральную полость лиганда, а лишь частично им инициализирован, сохраняя способность взаимодействовать с растворителем или анионом [265, 294, 295].

Эксклюзивный комплекс такого же типа был обнаружен при изучении кристаллического комплекса KSCN с меньшим по размеру [2.2.1]криптандом [270]. Молекулярные модели показывают, что радиус полости этого лиганда составляет 1,1 Å, что недостаточно для размещения иона калия. В результате ион K^+ занимает положение в 18-членном цикле, а не в центральной полости (рис. 38), что напоминает координацию калия 18-краун-6. Кроме того, ион калия связан с роданид-анионом, в то

время как анионы в *инклюзионных крипатах* обычно не координированы с ионами щелочных металлов.

В отличие от K^+ катион Na^+ обладает размером, оптимальным для [2.2.1]криптанда, и, следовательно, полностью помещен в трехмерную клетку [270] (рис. 39). Поэтому вполне вероятно, что [2.2.1]криптанд проявляет селективность к Na^+ и не связывает K^+ , но термодинамические данные показывают, что такая селективность имеет энтропийное, а не энタルпийное происхождение [296]. Таким образом, для криптандов принцип со-

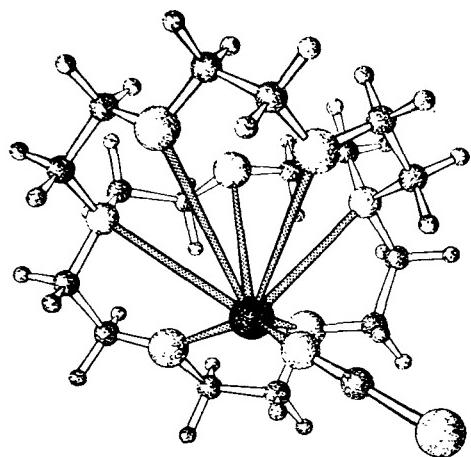


Рис. 38. Структура «эксклюзивного» комплекса [2.2.1]криптанда с роданидом калия.

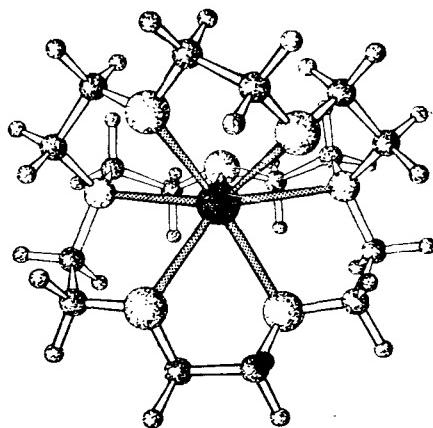


Рис. 39. Структура «инклюзионного» комплекса [2.2.1]криптанда с Na^+ .

ответствия ион — полость более универсален, чем для краун-эфиров. Тем не менее структурное соответствие — лишь один из многих факторов, определяющих устойчивость комплекса.

7. Открытоцепные полиэфиры: «обертывание» ионов металлов

7.1. Поданды с ароматическими донорными концевыми группами

При замене в комплексе K^+ циклического 18-краун-6 его открытого аналогом пентаглином (рис. 40), устойчивость комплекса падает в 10^4 раз [324], хотя число донорных атомов в обоих лигандах одинаково. Повышенная устойчивость комплексов циклических краун-эфиров по сравнению с комплексами соответствующих линейных полиэфиров (*подандов*) приписывается *макроциклическому эффекту* [325—328], имеющему, по всей вероятности, энтропийное происхождение [326, 327].

Вследствие этого до недавнего времени считалось, что открытоцепные эфиры неспособны образовывать кристаллические комплексы с ионами щелочных и щелочноземельных металлов. Однако в 1977 г. Фёгтле и сотр. [14, 329] сообщили о значительном повышении устойчивости комплексов при присоединении к цепи олигоэтиленгликоля жестких ароматических донорных концевых групп, как показано в подандах 1—10 (рис. 41). Комплексы иодида рубидия с подандами 1—4 различной длины, содержащими 8-хинолиновые остатки в качестве жестких концевых групп, изучены методом рентгеноструктурного анализа [330]. Данные рентгеноструктурного анализа различных лигантов и их комплексов приведены в табл. 14. Установлено, что, как правило, все гетероатомы лиганда координированы с ионом рубидия. Более того, стерические требования, описанные в разд. 5 и 6 для комплексов коронандов и криптандов, верны также и для подандов, т. е. торсионные углы при связях С—О в основном заторможены (антиперипланарны), при связях С—С — склонены (синклинальны). И в этом случае отклонения от этого правила обусловлены специальными стерическими требованиями.

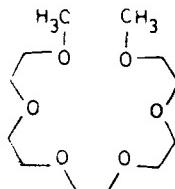


Рис. 40. Пента-
глим.

Короткий лиганд 1 (пять гетероатомов) «обертывается» вокруг иона рубидия, и величины всех торсионных углов находятся в обычном интервале значений [297]. В то время как с одной стороны катион экранирован олигоэфиром, с другой стороны он свободно координируется с двумя кристаллографически эквивалентными иодид-анионами (рис. 42). Если поданд 1 удлинить на два этиленгликольных фрагмента, как в 2, то он «обертывается» вокруг катиона рубидия, не по кругу, а по спирали [298, 299]. Таким образом, данный *нехиральный* лиганд образует *хиральный комплекс*. Начиная с гетероароматического остатка, полиэфир «обертывается» вокруг иона Rb^+ в одной плоскости, причем ион металла расположен на 0,75 Å выше этой плоскости. Внутримолекулярный контакт двух хинолиновых групп предотвращается резким изгибом лиганда (показан стрелкой на рис. 43). Это «перекручивание» является результатом поворота одного торсионного угла С—О из *заторможенного* (антиперипланарного) положения в *склоненное* (синклинальное). В результате этого атом азота второго гетероароматического остатка расположен на 3 Å выше экваториальной плоскости лиганда.

Интересно отметить, что расстояние $Rb^+ \cdots O$ для *ароматических* атомов кислорода значительно больше (3,07 и 3,09 Å), чем для sp^3 -гибридизованных атомов кислорода. Это вызвано пониженной основностью ароматических атомов кислорода [298],

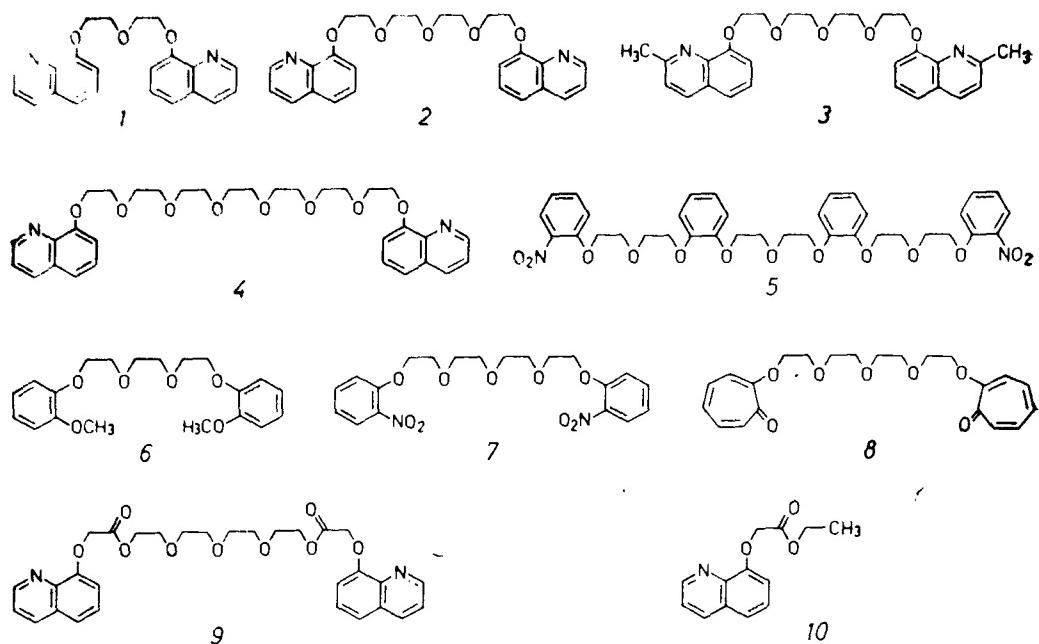


Рис. 41. Структурные формулы синтетических открытых полиэфирных лигандов с ароматическими донорными концевыми группами.

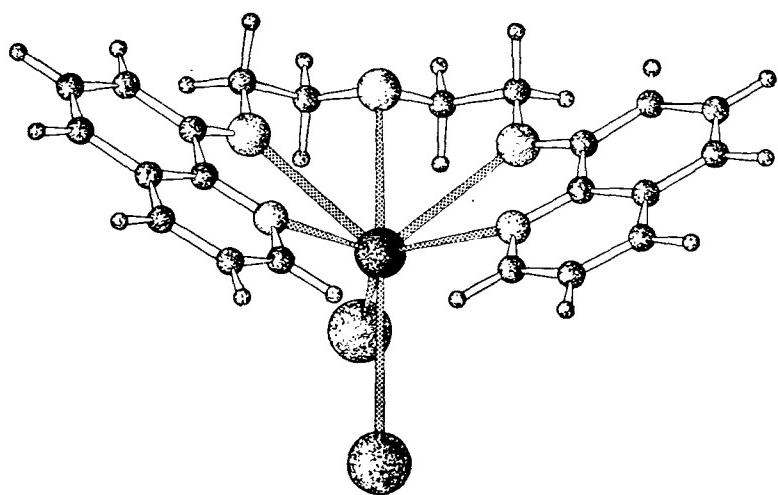


Рис. 42. Кристаллическая структура комплекса триэфира 1 и иодида рубидия. Два кристаллографически эквивалентных иодид-аниона координированы с ионом металла.

обусловленной, по-видимому, неблагоприятной ориентацией неподеленных электронных пар по отношению к иону металла.

Если в качестве концевых групп лиганд вместо хинолиновых содержит хинальдиновые группы, комплекс приобретает иную структуру. Поданд 3 принимает спиралевидную конфигурацию, и оба гетероцикла расположены параллельно друг другу на рас-

Таблица 14. Геометрические характеристики кристаллических комплексов подандов^a

Соединение	Координационное число	Длины связей, Å				Примечание	Литература
		M—O	M—N	M—анион	M—OH ₂		
<i>Комплексы подандов, содержащих жесткие донорные концевые группы</i>							
[1·RbI]	7	3,06—3,17	2,97; 2,97	3,69, 3,90	—	Rb ⁺ координирован двумя кристаллографически эквивалентными I ⁻ Сpirальная структура	297
[2·Rb] ⁺ I ⁻	7	2,89—3,08	2,93; 2,96	—	—	То же	298, 299
[2·K] ⁺ SCN ⁻	7	2,80—2,93	2,81; 2,82	—	—	» »	300
[3·RbI]	8	2,84—3,12	3,05; 3,11	3,63	—	» »	301
[4·Rb] ⁺ I ⁻	10	2,95—3,12	3,16; 3,36	—	—	» »	302, 303
[5·K ₂ ·(SCN) ₂]	8	2,69—3,18	б	—	—	K ⁺ слабо взаимодействует с SCN ⁺ Сpirальная структура	304, 305
[6·Na(SCN)]	7	2,35—2,54	б	2,33	—	То же	306
[7·K(SCN)]	8	2,79—3,22	б	2,72	—	Плоская структура	307
[8·RbI]	8	2,94—3,18	б	3,67	—	Сpirальная структура, карбонильные атомы кислорода не участвуют в координации	308
[9·Ba(SCN) ₂]	11	2,79—3,17	2,92; 2,92	2,86; 2,87	—	Комплекс 2:1. Карбонильные атомы кислорода координированы с катионом	309
[10·Ba(SCN) ₂]	9	2,76—3,01	2,89; 2,92	2,87; 2,91	2,73		309
<i>Комплексы подандов, содержащих гидроксильные, карбоксильные или амидные концевые группы</i>							
[15·Na(SCN)]	7	2,42—2,57	б	2,41	—	Полимерная структура	314
[15 ₂ ·K] ⁺ SCN ⁻	10	2,86—3,05	б	—	—	Комплекс 2:1	314
16·KSCN молекула A: [16·K·(H ₂ O)] ⁺ SCN ⁻	7	2,71—3,09	—	—	2,79	Полимерная структура	310

молекула Б: [16·K·(SCN)]	7	2,61—2,97	—	2,84	—			
[17·Na·ClO ₄] ₂ ([18·K] ⁺) ₂ (Pic ⁻) ₂	6	2,25—2,74	—	2,38; 2,41	—	To же	311	
	8	2,73—2,90	6	—	—	Димерная структура	312,	
[19·Ca·(Pic)(H ₂ O)] ⁺ Pic ⁻	8	2,39—2,50	6	2,33; 2,62	2,38	Вода и сам лиганд выполняет «двойную функцию»	313	
[20·Sr(SCN)] ⁺ SCN ⁻	9	2,56—2,73	6	2,57	—		315	
							316	

Комплексы с поданндами, не содержащими донорных концевых групп

[22·Ba·(SCN) ₂ (H ₂ O)]	10	2,79—3,11	6	2,77, 2,81	3,08	Только 7-й и 8-й атомы кислорода лиганда координируют ион Ba ²⁺	317	
[23·(HgBr ₂)]	7	2,72—3,06	6	(2,39, 2,41)	—		318	
[24·(HgCl ₂)]	7	2,78—2,96	6	(2,29; 2,31)	—		319	
[24·(CdCl ₂) ₂]	6	2,41—2,74	6	2,42—2,68	—	Два иона Cd ²⁺ соединены друг с другом мостиком из Cl ⁻ -анионов	321	
[25·(HgCl ₂) ₂]	6	2,66—2,91	6	2,38	—		320	

Комплексы триподандов

[26·K] ⁺ SCN ⁻	10	2,77—3,00	2,94	—	—		322	
[27·RbII]	8	3,03—3,06	3,00—3,20	3,76	—		323	

^a Нумерация лигандов соответствует формулам на рис. 41 и 46. Pic — пикрат.

^b Не относится к данному случаю.

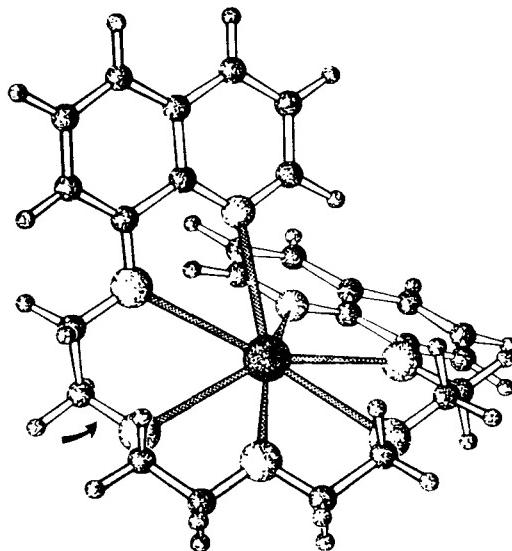


Рис. 43. Спиральная структура комплекса поданда 2 с Rb^+ .

«Перекручивание» лиганда с изменением ориентации торсионного угла $\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}$ из засторженного положения в склоненное показано стрелкой.

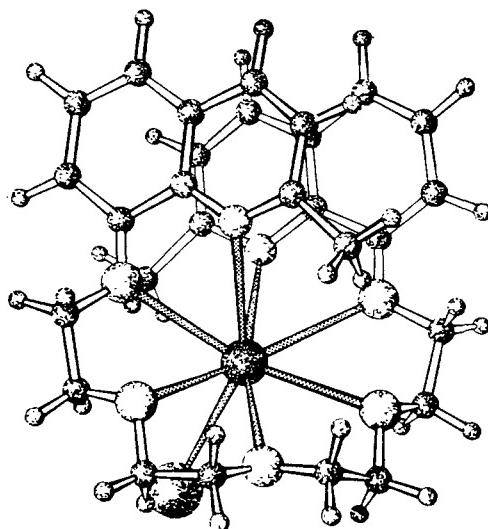


Рис. 44. Кристаллическая структура комплекса хинальдинового лиганда 3 с иодидом рубидия.

ми, как хинолиновый пентаэфир 2 и его метилированный аналог 3, легко объяснить, если предположить, что центрами комплексообразования являются жесткие донорные концевые группы [331]. Для 8-гидроксихинолина такое допущение представляется удивительным, поскольку он сам является

стоянии $3,4 \text{ \AA}$ [301] (рис. 44). В этом случае спираль несколько более непрерывная, чем в случае хинолинового производного, и в ней отсутствует резкое перекручивание. Очевидно, что это достигается небольшими отклонениями всех торсионных углов от идеальных значений, что особенно наглядно проявляется для алифатических связей $\text{C}-\text{C}$, среднее значение торсионных углов при которых составляет 71° (интервал $65-75^\circ$) по сравнению с 62° (интервал $60-67^\circ$) для хинолинового производного. Для обеспечения $\pi-\pi$ -взаимодействия между гетероциклами торсионный угол при одной из двух «ароматических» связей $\text{C}-\text{O}$ принимает частично заслоненное (антклинальное) (128°), а не более обычное затороженное (антиперипланарное) положение.

Взаимодействие катиона Rb^+ с ароматическими атомами азота слабее (расстояния $3,04$ и $3,11 \text{ \AA}$), чем в случае хинолинового производного (расстояния $2,93$ и $2,96 \text{ \AA}$). Это компенсируется дополнительной координацией с иодид-анионом и энергией упаковки.

Структурные различия комплексов иодида рубидия со столь сходными лиганда-

мощным хелатообразующим лигандом для катионов щелочных и щелочноземельных металлов [332]. Тем не менее оно подтверждается величиной межатомного расстояния между Rb^+ и хинониновыми атомами азота, которая меньше, чем сумма соответствующих атомных и ионных радиусов.

Что касается 8-гидроксихинальдина, то он не может выступать в качестве центра, «опознаваемого» ионом металла. Ион металла не может приблизиться на близкое расстояние к донорному атому из-за наличия 2-метильной группы, что отражается в значительно увеличенных межатомных расстояниях $Rb^+...N$.

Лиганд 4, содержащий десять гетероатомов, гладко «обертывается» вокруг иона Rb^+ , причем только один торсионный угол при связи C—O отклоняется (127°) от ожидаемого заторможенного (антиперипланарного) положения, и вполне допустимы межатомные расстояния $Rb^+...O$, равные 3,37 и 3,15 Å. Катион полностью экранирован лигандом (рис. 45) и поэтому не может контактировать с анионом.

Тюмлер и сотр. [331] методом спектрофотометрического титрования показали, что ациклические полиефирные лиганды, содержащие ароматические донорные концевые группы, являются сильными, но относительно малоселективными комплексообразователями для катионов щелочных металлов. Так, для комплексов лиганда 2 с Na^+ , K^+ и Rb^+ $\lg K$ составляет 3,22, 3,51 и 3,06 соответственно. Авторы объясняют это высокой гибкостью полиефирной цепи, которая легко приспосабливается к размеру иона металла. Однако данные недавнего рентгеноструктурного исследования комплекса лиганда 2 с KSCN свидетельствуют в пользу другого объяснения [300]. Поскольку катион K^+ значительно меньше Rb^+ , можно было бы ожидать, что скрученная конформация лиганда, т. е. отклонения от плоского окружения катиона, для комплекса с K^+ будет иметь место на

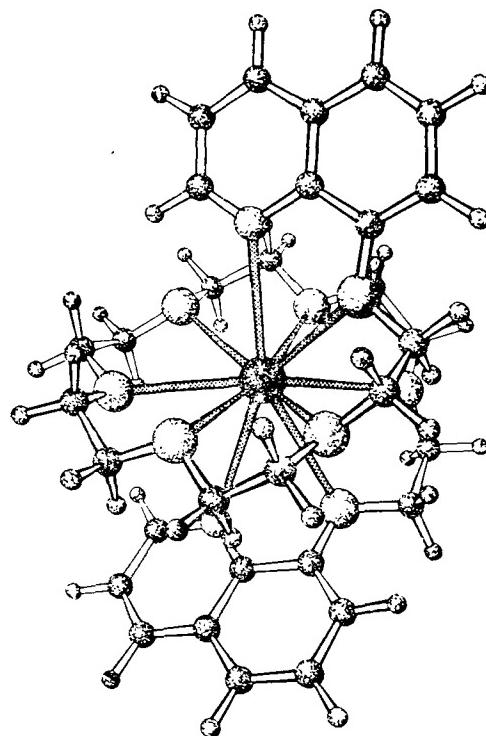


Рис. 45. Сферическое «обертывание» иона металла в комплексе поданда 4 с Rb^+ .

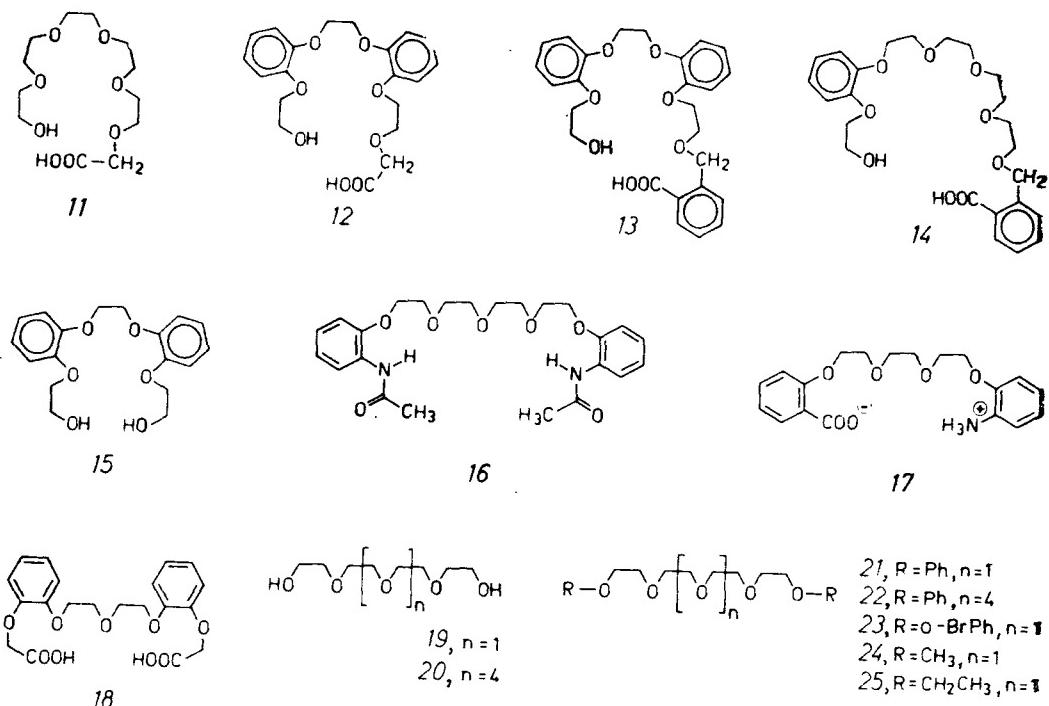


Рис. 46. Структурные формулы линейных полиэфиров, не содержащих жестких донорных концевых групп.

одну или две связи раньше, чем в комплексе с Rb^+ . Однако этого не происходит. Напротив, аномальная величина торсионного угла наблюдается при *той же* C—O-связи, что и в комплексе с Rb^+ , и величина его почти идентична (75° по сравнению с 69°). Более того, хотя ион калия по размеру вполне соответствует полости, образованной плоской частью лиганда, он тем не менее расположен на $0,66 \text{ \AA}$ выше ее, т. е. занимает положение, аналогичное расположению иона Rb^+ . В результате межатомные расстояния $\text{K}^+ \cdots \text{O}$ находятся в интервале $2,80\text{--}2,93 \text{ \AA}$ (среднее $2,86 \text{ \AA}$), что значительно больше, чем расстояния в комплексе K^+ с дibenzo-18-краун-6 ($2,71\text{--}2,80 \text{ \AA}$, среднее $2,86 \text{ \AA}$), где ион калия лежит в плоскости, образованной эфирными атомами кислорода [211, 212]. В то же время межатомные расстояния $\text{K}^+ \cdots \text{N}$ (среднее $2,81 \text{ \AA}$) несколько меньше их теоретического значения ($2,83 \text{ \AA}$). Это объясняется сильным взаимодействием с обеими концевыми группами. Действительно, именно эти донорные центры, а не общая конформация полиэфирной цепи определяют главным образом устойчивость комплекса. Таким образом, низкая селективность лигандов подобного типа, по-видимому, обусловлена преобладанием донорной активности концевых гетероароматических групп, тогда как различающая функция селективности псевдополости лиганда как комплексообразующего центра утрачивается.

7.2. Комплексы подандов, содержащих концевые группы, способные к образованию водородных связей

Лиганды, обсуждавшиеся в разд. 7.1, иногда приводятся в качестве примера моделей полиэфирных антибиотиков (см. разд. 4). Однако это не так, поскольку в этих соединениях отсутствует внутримолекулярная водородная связь типа «голова к хвосту», характерная для полиэфирных антибиотиков — биоионофоров. Более того, последние в своих комплексах не образуют спиралевидных структур, как это имеет место в случае многих синтетических подандов.

Ямазаки и сотр. [333] показали, что данная водородная связь необходима для того, чтобы эти лиганды могли транспортировать ионы металлов через (искусственные) мембранны. В качестве переносчиков они исследовали открытые полиэфиры, приведенные на рис. 46, и установили, что 12 селективно переносит K^+ , 13 и 14 — Rb^+ , а 11 и 15 неспособны переносить ионы щелочных металлов. Это согласуется с данными, полученными при рентгеноструктурном анализе комплексов 15 с $NaSCN$ и $KSCN$ [314], поскольку в этих комплексах отсутствует внутримолекулярная водородная связь, необходимая для переноса через мембранны. В координации иона металла в обоих комплексах участвуют две молекулы лиганда. В результате комплекс с $NaSCN$ является полимерным со стехиометрией 1:1, а комплекс с $KSCN$ состоит из дискретных фрагментов состава 2:1 (лиганд : ион металла) (рис. 47).

Хотя эти поданды и не содержат жестких донорных концевых групп, как лиганды, обсуждавшиеся в разд. 7.1, они тем не менее способны образовывать комплексы с ионами щелочных металлов благодаря своим концевым гидроксильным группам. Во всех рассматриваемых здесь соединениях эти группы осуществляют «двойное действие», аналогично молекулам воды, рассматривавшимся в разд. 5.3, т. е. они координируют катион и одновременно стабилизируют анион за счет водородной связи, например типа $O—H\cdots N—C—S^-$. Это препятствует слишком

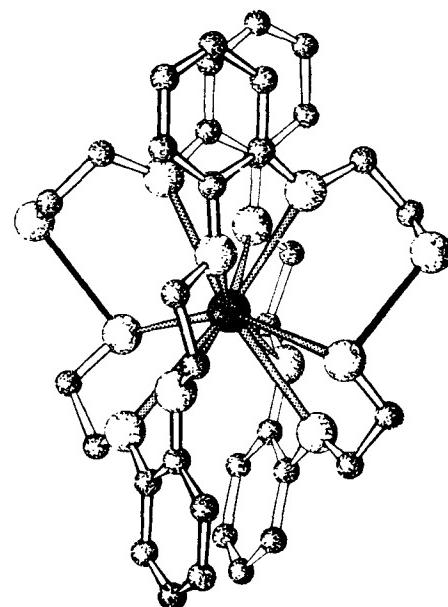


Рис. 47. Кристаллическая структура комплекса состава 2:1 диоксиподанда 15 и K^+ (атомы водорода не показаны).

сильному взаимодействию аниона с ионом металла, и поэтому эти полиэфиры, содержащие гидроксильные или карбоксильные группы, называются *лигандами двойкого действия* [261].

Недавно проведено первое рентгеноструктурное исследование комплекса иона металла с синтетическим олигоэфиром с внутримолекулярной водородной связью «голова к хвосту» [311]. α -Карбокси- ω -аминотетраэфир 17 (см. формулу на рис. 46) окружает ион Na^+ , принимая при этом более или менее плоскую форму. Концевые группы COO^- и NH_3^+ связаны друг с другом сильной внутримолекулярной водородной связью $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ (рис. 48). Предположительно именно она в гораздо

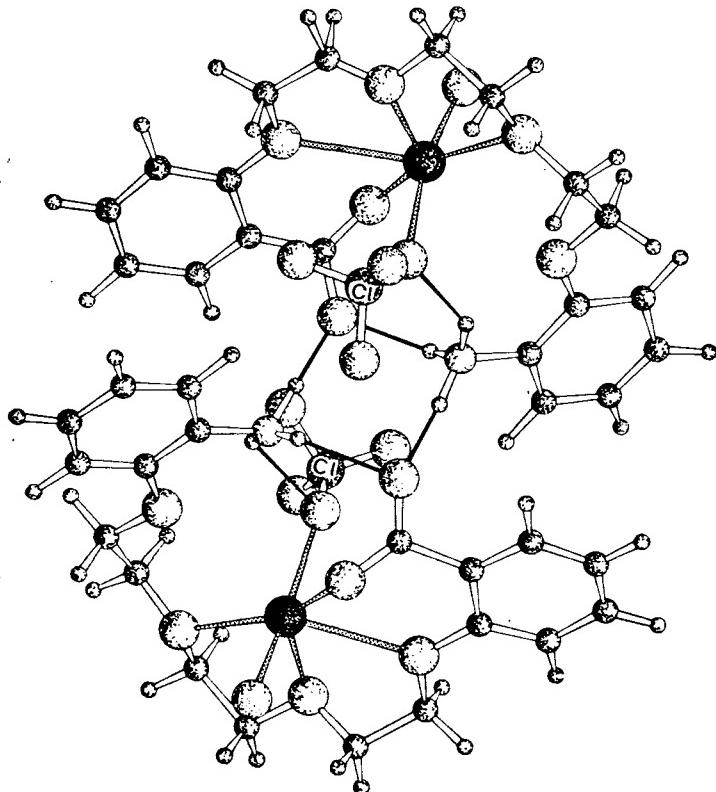


Рис. 48. Димерный комплекс перхлората натрия с α -карбокси- ω -аминолигандом 17 состава 2 : 2.

большей степени обусловливает псевдоциклическую структуру данного лиганда, чем ион-дипольное взаимодействие между Na^+ и эфирными атомами кислорода. По той же причине только три из четырех эфирных атомов кислорода участвуют в координации иона натрия. Подобная ситуация установлена для комплекса Tl^+ с полиэфирным антибиотиком лономпицином [153, 154]. Данные ПМР-спектроскопии показывают, что и в свободном лиганде присутствует водородная связь $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, также

приводящая к псевдоциклической конфигурации [334]. Такая же связь образуется в природных полиэфирных антибиотиках, поэтому вполне оправданно рассматривать 17 как их аналог, что особенно верно для пиррольных эфиров A23187 и X-14547A, которые оба содержат внутримолекулярную водородную связь N...H—O. Однако имеются и серьезные структурные различия. В кристаллическом состоянии данный синтетический α -карбокси- ω -аминолиганд образует с NaClO_4 димер состава 2:2 за счет образования водородных связей с ClO_4^- -анионами (рис. 48). Эта структура, если пренебречь наличием перхлорат-анионов, аналогична структуре комплекса лазалоцида с Na^+ состава 2:2 [134].

К сожалению, большинство свободных лигандов являются маслообразными жидкостями, так что их кристаллографическое исследование не представляется возможным. Единственный свободный линейный полиэфир, структура которого была определена методами рентгеноструктурного анализа, — это амидный лиганд 16 [310] (формулу см. на рис. 46). Молекула, как показано на рис. 49, имеет S-образную форму. Торсионные углы под-

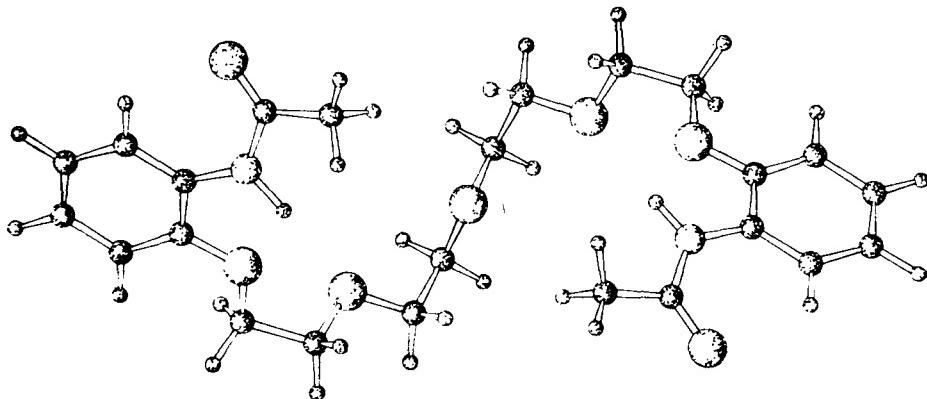


Рис. 49. S-Образная конфигурация свободного амидного лиганда 16.

чиняются общему правилу и будут (\pm)-скошенными (синклинальными) для связей O—C—C—O и заторможенными (антиперипланарными) для связей C—O—C—C и C—C—C—O—C.

Можно полагать, что в растворе лиганд 16 имеет ту же структуру, что и в кристаллическом состоянии. Поэтому из структуры комплекса 16 с K^+ можно заключить, что связывание катиона начинается с распознавания им одной из петель «пустого» лиганда, за чем следует координация. Это сопровождается существенной перестройкой конфигурации, так, чтобы остальные донорные атомы могли образовать спираль вокруг иона K^+ . Эти изменения структуры лиганда становятся очевидными при изучении торсионных углов в олигоэфирной цепи. Торсионные

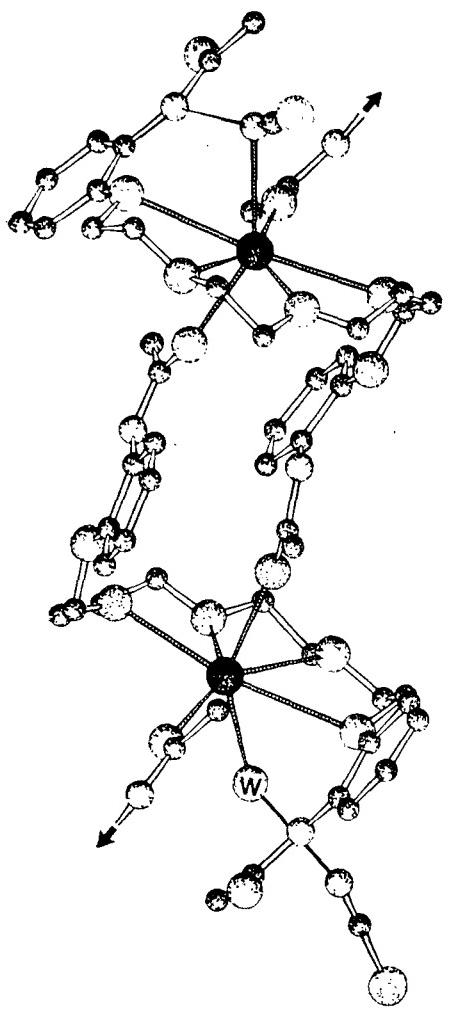


Рис. 50. Полимерная структура комплекса полиэфира 16 и рода-нида калия.

Молекула воды обозначена буквой W. Стрелками показано направление продолжения соседних молекул. Атомы водорода не показаны.

ниями энтропии. Наблюдаемая согласованность результатов кристаллографических и спектроскопических исследований позволяет предположить, что полимерная структура, обнаруживаемая в кристаллическом состоянии, возможно, также присутствует и в концентрированных растворах.

углы при связях С—О остаются заторможенными (антиперипларными), а при связях С—С—скошенными (синклинальными), но некоторые из этих последних меняют знак [310]. Из этого можно заключить, что вклад в свободную энергию активации образования комплекса ΔG^\neq вносит вращение вокруг связей С—С, а на свободную энергию реакции ΔG° влияет наличие неблагоприятных конформаций при связях С—О, вызванное стерическим напряжением.

Как показано на рис. 50, комплекс 16 с KSCN имеет сложную полимерную структуру [310]. Важной чертой этого комплекса является классическая «двойная функция» молекулы воды, связанной водородной связью с SCN^- -анионом, что экранирует его от катиона. Другой роданид-анион образует водородную связь с амидной группой N—H.

Образование этого полимера согласуется с высокой энтропией комплексообразования ($\Delta S^\circ \approx -200$ Дж·К⁻¹·моль⁻¹), которая была получена из данных ЯМР-спектроскопии на ядрах ²³Na для соответствующего комплекса с NaClO₄ [335]. Действительно, полимеризация — это процесс, сопровождающийся большими отрицательными изменениями

7.3. Линейные полиэфиры без донорных концевых групп

Обсуждение в предыдущих двух разделах позволяет предположить, что для получения моющего нециклического олигоэфирного лиганда в качестве концевых групп должны использоваться или сильные ароматические доноры, или протонные группы, способные к «двойному действию». Однако недавно Фёгтле и сотр. [336] успешно получили кристаллические комплексы лигандов без донорных концевых групп (в том числе и простых глимонов — диметиловых эфиров гликолов) с катионами щелочноземельных металлов.

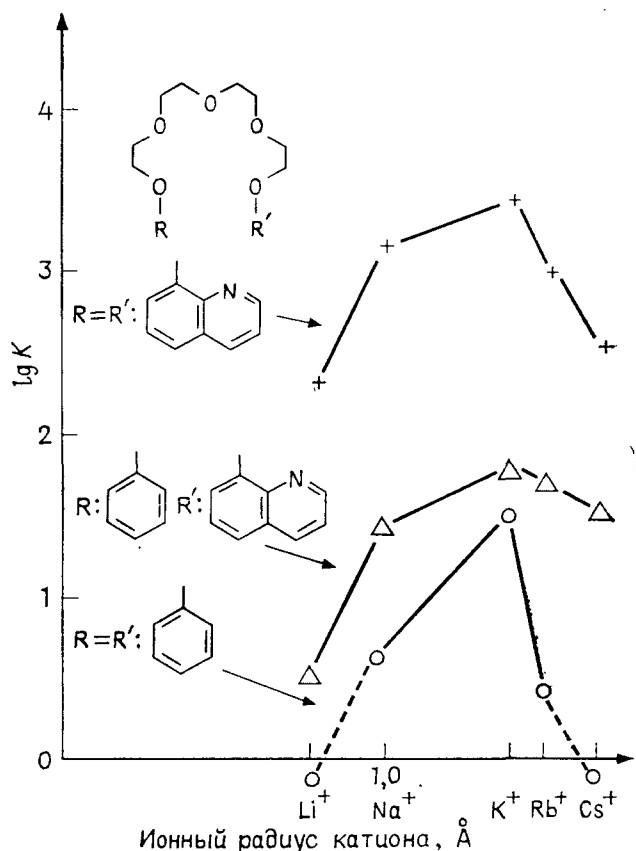


Рис. 51. Зависимость константы устойчивости комплексов открытого пентаэфира с катионами щелочных металлов от ионного радиуса катиона и природы концевой группы. При наличии в качестве концевой группы хинолинового остатка устойчивость комплексов увеличивается [331].

Лиганды этого типа представляют большой интерес, поскольку устойчивость образуемых ими комплексов заметно меньше устойчивости комплексов подантов с донорными концевыми группами, а селективность существенно выше [331]. Так, из всех испытывавшихся подантов дифениловый эфир этиленгликоля 21 обладает наибольшей селективностью к K⁺. Замена одной или обеих феноксигрупп остатком 8-гидроксихинолина приводит к резкому росту устойчивости комплекса при одновременном резком уменьшении селективности, что показано на рис. 51.

Низкая устойчивость комплексов дифениловых эфиров олигоэтиленгликоля объясняется неблагоприятными изменениями энтропии при комплексообразовании, отсутствующими в случае лигандов с ароматическими донорными концевыми группами [331]. До недавнего времени сочетание малой устойчивости с повышенной селективностью было необъяснимо. Однако первое рентгеноструктурное исследование комплекса иона металла и полиэфира без донорных концевых групп [317] позволило прояснить структурные характеристики, определяющие селективность. Интересно отметить, что окта-эфир 22 в комплексе с $\text{Ba}(\text{SCN})_2$ является только гептадентатом (рис. 52).

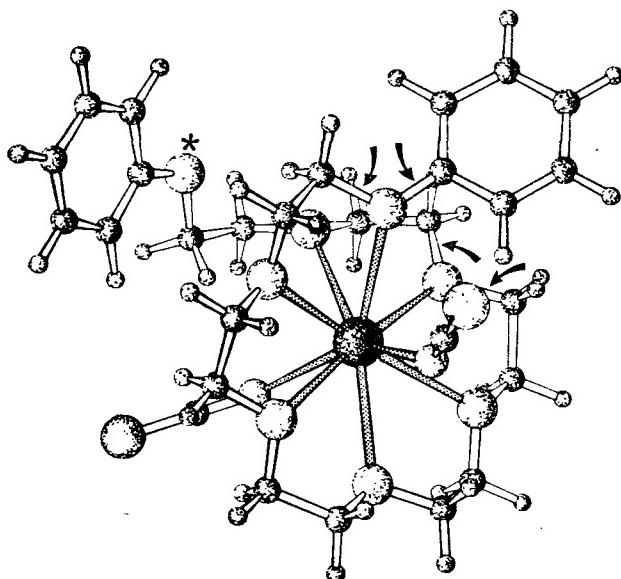
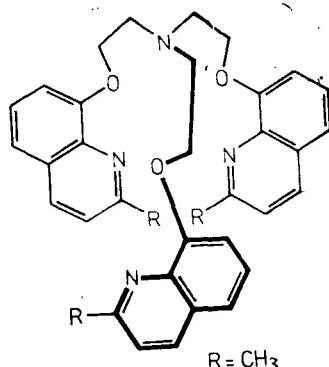
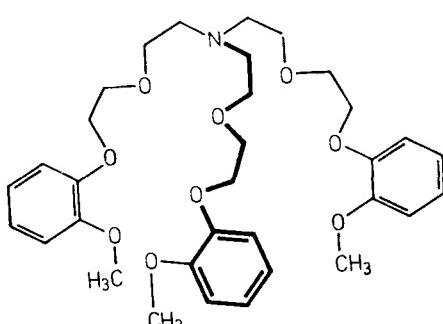


Рис. 52. Кристаллическая структура комплекса роданида бария с октаэфиром 22.

Стрелками показано изменение конформации полиэфирной цепи из обычной антиперипланарной в антиклинальную. Атом кислорода, отмеченный звездочкой, не координирует ион Ba^{2+} .

Как и полиэфиры, содержащие ароматические донорные концевые группы, данный лиганд «обертыивается» вокруг иона спиралью, причем в экваториальной части координационной сферы находится область с более или менее плоским расположением донорных атомов. Однако в ранее описанных лигандах имеется только одно «перекручивание», вызванное одним аномальным торсионным углом и необходимое для исключения контакта концевых групп. В описываемой здесь структуре содержится два таких перегиба, включающих смещение четырех торсионных углов при связях C—O в частично заслоненную (антиклинальную) конформацию. В результате этих конформационных аномалий, отмеченных стрелками на рис. 52, обе фенильные группы располагаются выше и ниже средней плоскости лиганда соответственно, что предполагает следующий механизм комплексообразования [337]. Замещение сольватной оболочки иона Ba^{2+} начинается с центральных атомов кислорода лиганда, а стericкие затруднения, вызываемые концевыми группами лиганда,

преодолеваются при помощи кооперативного механизма. Оба конца цепи избегают контакта друг с другом, вызывая невыгодные изменения конформации. Это может быть сформулировано следующим образом: после связывания центральной части лиганда идет связывание свободных (висящих) концов. Напротив, механизм, предложенный для лигандов с концевыми донорными группами [298, 331], отличен. Начиная с одной концевой группы, лиганд правильным образом «обертывается» вокруг иона металла до тех пор, пока этот процесс не тормозится внутримолекулярными «столкновениями», заставляющими лиганд принять аномальную конформацию, что можно сформулировать следующим образом: за связыванием одной концевой группы следует связывание другой концевой группы.



26

27

Рис. 53. Структурные формулы триподандов.

Очевидно, что фиксация очень гибкого лиганда 22 в стерически неблагоприятной конформации энтропийно невыгодна. Более того, поскольку ион металла лежит в одной плоскости с центральными донорными атомами, данная конформация лиганда крайне чувствительна к изменениям радиуса катиона. Этим объясняется ярко выраженная селективность лигандов без донорных концевых групп.

7.4. Триподанды

В 1977 г. было обнаружено, что присоединение дополнительных лигандных атомов к линейным полизифирам приводит к резкому увеличению устойчивости комплексов [338]. Эти *полиподанды* отличаются криптандоподобным поведением и активностью в качестве межфазных переносчиков.

Первым триподантом, изученным методом рентгеноструктурного анализа, был комплекс KSCN с лигандом 26 (см. формулу на рис. 53) [322]. Установлено, что катион расположен в центре

трехмерной полости и координирован со всеми имеющимися донорными атомами (рис. 54), напоминая добычу, пойманную осьминогом с тремя щупальцами. Данная структура комплекса и определяет название этого триподанда как «нециклического криптанда» [338].

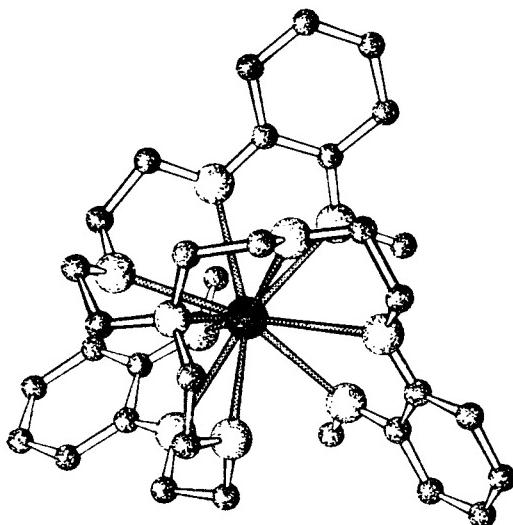


Рис. 54. Кристаллическая структура комплекса 26 с K^+ .

который недавно был изучен при помощи дифракции рентгеновских лучей [339]. Молекула воды связана лишь одним из трех «щупалец» за счет двух водородных связей $\text{N}\cdots\text{H}-\text{O}$.

8. Заключение

Материалы обзора показывают, что современные знания структурных основ селективного комплексообразования основаны на результатах рентгеноструктурного анализа. Необходимо углубление этих знаний с целью более детального, чем в настоящее время, понимания механизма образования комплексов «гость — хозяин» с ионами металлов. По нашему мнению, наиболее интересные данные могут быть получены методом рентгеноструктурного анализа, при использовании которого основной упор должен быть сделан не на изучение возможно большего количества новых лигандов, а на исследование комплексов данной молекулы-хозяина с различными частицами-гостями. Объекты для исследований следует получать кристаллизацией из растворителей с различной полярностью. Точное знание изменений конформации молекулы ионофора позволяет предложить

Однако это не совсем верно характеризует комплекс триподанда 27 с RbI . Ион металла слишком велик, чтобы поместиться в центральной полости. Поэтому он расположен в двумерной полости, образованной двумя из трех «щупалец», а донорные атомы третьей цепи расположены на значительно большем расстоянии [323]. Кроме того, имеет место взаимодействие с анионом. В целом данный комплекс напоминает «эксклюзивные» крипта́ты, например $\text{KSCN}\cdot[2.2.1]$, обсуждавшийся в разд. 6.

Также следует упомянуть и о комплексе того же триподандного лиганда 27 с водой,

подробные механизмы захвата и высвобождения катиона, как это было сделано в разд. 4 для моненцина и лазалоцида. Понятно, что эти эксперименты следует дополнить спектроскопическими, термодинамическими и кинетическими исследованиями.

Большинство рисунков было выполнено при помощи компьютера «Юнивак» 1100/82, принадлежащего Обществу научной обработки данных (Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung), Гётtingен, с использованием программы графоизображения SCHAKAL, составленной д-ром Эгбертом Келлером из Фрайбурга и любезно предоставленной в наше распоряжение. Мы выражаем благодарность операторам ЭВМ Общества научной обработки данных за их усилия в получении высококачественных рисунков.

Мы выражаем благодарность д-ру Галине Тищенко из Москвы и д-ру Матиашу Цуглеру из Будапешта за предоставление результатов до их опубликования. Мы также весьма обязаны г-ну Манфреду Стейфа за проведение вычислений с использованием Кембриджского банка кристаллографических данных (Cambridge Crystallographic Date File) [343], г-же Анне-Лиисе Пелтоле-Хильгенфельд за помощь в работе с литературой, г-ну Людвигу Кольбу за вычерчивание ряда рисунков и г-же Петре Гроссе за напечатание рукописи.

Литература

1. Berger J. et al., J. Am. Chem. Soc., **73**, 5295 (1951).
2. Mueller P., Rudin D. O., Biochem. Biophys. Res. Commun., **26**, 398 (1967).
3. Moore C., Pressman B. C., Biochem. Biophys. Res. Commun., **15**, 562 (1964).
4. Wipf H. K., Simon W., Helv. Chim. Acta, **53**, 1732 (1970).
5. Wipf H. K., Olivier A., Simon W., Helv. Chim. Acta, **53**, 1605 (1970).
6. Ivanov V. T., Ann. N. Y. Acad. Sci., **264**, 221 (1975).
7. Грамицидин А являлся предметом незаконченного рентгеноструктурного анализа: Koerpe R. E., Hodgson K. O., Stryer L., J. Mol. Biol., **121**, 41 (1978); Koerpe R. E. et al., Nature, **279**, 723 (1979). В настоящее время проводится исследование аламетицина: Fox R., частное сообщение.
8. Lardy H., Fed. Proc., **27**, 1278 (1968).
9. Tosteson D. G., Fed. Proc., **27**, 1269 (1968).
10. Eisenman G., Ciani S. M., Szaba G., Fed. Proc., **27**, 1289 (1968).
11. Harris E. J. et al., Arch. Biochem. Biophys., **182**, 311 (1977).
12. Pedersen C. J., J. Am. Chem. Soc., **89**, 7017 (1967).
13. Lehn J.-M., Acc. Chem. Res., **11**, 49 (1978).
14. Vögtle F., Weber E., Angew. Chem., **91**, 813 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **19**, 753 (1979).
15. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкраб А. М. Мембраноактивные комплексоны. — М.: Наука, 1974.
16. Burgermeister W., Winkler-Oswalitsch R., Top. Curr. Chem., **69**, 91 (1977).
17. Ovchinnikov Yu. A., FEBS Lett., **44**, 1 (1974).
18. Pinkerton M., Steinrauf L. K., Dawkins P., Biochem. Biophys. Res. Commun., **35**, 512 (1969).
19. Neupert-Laves K., Dobler M., Helv. Chim. Acta, **58**, 432 (1975).
20. Venkatachalam C. M., Biopolymers, **6**, 1425 (1968).
21. Steinrauf L. K., Sabesan M. N., Computer simulation studies on the ion-transporting antibiotics. In: Metal-ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry, Pullman B., Goldblum N. (eds.), part 2, pp. 43—57, Dordrecht, D. Reidel, 1977.
22. Ivanov V. T. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., **34**, 803 (1969).
23. Bystrov V. F. et al., Eur. J. Biochem., **78**, 63 (1977).
24. Grell E., Funck T., Sauter H., Eur. J. Biochem., **34**, 415 (1973).

25. Krishna N. R. et al., *Biophys. J.*, **24**, 791 (1978).
26. Urry D. W., Kumar N. G., *Biochemistry*, **13**, 1829 (1974).
27. Ohnishi M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 312 (1972).
28. Fisher I. M., Rothschild K. J., Stanley H. E., *J. Mol. Biol.*, **89**, 205 (1974).
29. Mayers D. F., Urry D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 77 (1972).
30. Duax W. L. et al., *Science*, **176**, 911 (1972).
31. Duax W. L., Hauptman H., *Acta Cryst.*, **B28**, 2912 (1972).
32. Karle I. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4379 (1975).
33. Smith G. D. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7242 (1975).
34. Smith G. D., Duax W. L., Crystallographic studies of valinomycin and A23187. In: *Metal-ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry*, Pullman B., Goldblum N. (eds.), part 1, pp. 291–315, Dordrecht, D. Reidel, 1977.
35. Davies D. B., Abu Khaled M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1327.
36. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., *Tetrahedron*, **30**, 1871 (1974).
37. Urry D. W., Kumar N. G., *Biochemistry*, **13**, 1829 (1974).
38. Patel D. J., Tonelli A. E., *Biochemistry*, **12**, 486 (1974).
39. Patel D. J., *Biochemistry*, **12**, 496 (1973).
40. Glickson J. D. et al., *Biochemistry*, **15**, 5721 (1976).
41. Servis K. L., Patel D. J., *Tetrahedron*, **31**, 1359 (1975).
42. Rothschild K. J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2032 (1977).
43. Feigenson G. W., Meers P. R., *Nature*, **283**, 313 (1980).
44. Grell E., Funck T., *J. Supramol. Struct.*, **1**, 307 (1973).
45. Ivanov V. T. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **34**, 803 (1969).
46. Maigret B., Pullman B., *Theoret. Chim. Acta*, **37**, 17 (1975).
47. Pletnev V. Z. et al., *Biopolymers*, **18**, 2145 (1979).
48. Pletnev V. Z. et al., *Biopolymers*, **19**, 1517 (1980).
49. Rothschild K. J. et al., *Science*, **182**, 384 (1973).
50. Asher I. M. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2024 (1977).
51. Shemyakin M. M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **29**, 834 (1967).
52. Hamill R. L. et al., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4255.
53. Plattner P., Nager U., *Experientia*, **3**, 325 (1947).
54. Ovchinnikov Yu. A. et al., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **6**, 465 (1974).
55. Ovchinnikov Yu. A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **37**, 668 (1969).
56. Dobler M., Dunitz J. D., Krajewski J., *J. Mol. Biol.*, **42**, 603 (1969).
57. Vainshtein B. K. et al., 4th Eur. Cryst. Meet., Oxford, 1977.
58. Estrada O. S., Gomez-Louero C., Montal M., *Bioenergetics*, **3**, 417 (1972).
59. Roeske R. W. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **57**, 554 (1974).
60. Yafuso M. et al., *Fed. Proc. Abstracts*, **33**, 1258 (1974).
61. Braden B. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2704 (1980).
62. Prince R. C., Crofts A. R., Steinrauf L. K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **59**, 697 (1974).
63. Hamilton J. A., Steinrauf L. K., Braden B., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **64**, 151 (1975).
64. Geddes A. J., Akriegg D., 4th Eur. Cryst. Meet., Oxford, 1977.
65. Geddes A. J., Akriegg D., *Acta Cryst.*, **B32**, 3164 (1976).
66. Попов Е. М. и др. — Химия природных соединений, 1970, 5, с. 616.
67. Hamilton J. A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **80**, 949 (1978).
68. Жухлистова Н. Е., Тищенко Г. Н. — Кристаллография, 1981, **26**, с. 1232.
69. Karle I. L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **70**, 1836 (1973).
70. Karle I. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4000 (1974).
71. Смирнова В. И., Тищенко Г. Н., Вайнштейн Б. К. — ДАН СССР, **257**, 1981, с. 879.
72. Karaulov A. I., Tishchenko G. N., *Cryst. Struct. Commun.*, submitted (1981).
73. Tishchenko G. N. et al., 6th Eur. Cryst. Meet., Barcelona, 1980.
74. Тищенко Г. М., Каулов А. И., Каримов З. — Кристаллография, 1981, **36**, с. 384.

75. Dunitz J. D., Dobler M., Structural studies of ionophores and their ion-complexes. In: *Biological Aspects of Inorganic Chemistry*, Addison A. W. et al. (eds.), pp. 113—140, New York, J. Wiley, 1977.
76. Шишова Т. Г., Симонов В. И. — Кристаллография, 1977, 22, с. 515.
77. Karle I. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **76**, 1532 (1979).
78. Karle I. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **73**, 1782 (1976).
79. Karle I. L., J. Am. Chem. Soc., **99**, 5152 (1977).
80. Karle I. L., Duesler E., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **74**, 2602 (1977).
81. Dobler M., Helv. Chim. Acta, **55**, 1371 (1972).
82. Nawata Y., Sakamaki T., Iitaka Y., Acta Cryst., **B30**, 1047 (1974).
83. Nawata Y. et al., Chem. Lett., 1980, 315.
84. Kilbourn B. T. et al., J. Mol. Biol., **30**, 559 (1967).
85. Dobler M., Dunitz J. D., Kilbourn B. T., Helv. Chim. Acta, **52**, 2573 (1969).
86. Dobler M., Phizackerley R. P., Helv. Chim. Acta, **57**, 664 (1974).
87. Sakamaki T., Iitaka Y., Nawata Y., Acta Cryst., **B32**, 768 (1976).
88. Iitaka Y., Sakamaki T., Nawata Y., Chem. Lett., 1972, 1225.
89. Sakamaki T., Iitaka Y., Nawata Y., Acta Cryst., **B33**, 52 (1977).
90. Neupert-Laves K., Dobler M., Helv. Chim. Acta, **59**, 614 (1976).
91. Nawata Y., Sakamaki T., Iitaka Y., Chem. Lett., **1975**, 151.
92. Nawata Y., Sakamaki T., Iitaka Y., Acta Cryst., **B33**, 1201 (1977).
93. Piota L. A. R. et al., Helv. Chim. Acta, **50**, 1373 (1967).
94. Morf W. E., Simon W., Helv. Chim. Acta, **54**, 2683 (1971).
95. Szabo G., Eisenman G., Ciani S., J. Membr. Biol., **1**, 346 (1969).
96. Eisenman G., Krasne S., Ciani S., Ann. N. Y. Acad. Sci., **264**, 34 (1975).
97. Kyogoku Y. et al., Biopolymers, **14**, 1049 (1975).
98. Anteunis M. J. O., De Bruyn A., Bull. Soc. Chim. Belg., **86**, 445 (1977).
99. Phillips G. D. J., Asher I. M., Stanley H. E., Biopolymers, **14**, 2311 (1975).
100. Prestegard J. H., Chan S. I., Biochemistry, **8**, 3921 (1969).
101. Prestegard J. H., Chan S. I., J. Am. Chem. Soc., **92**, 4440 (1970).
102. Ivanov V. T. et al., FEBS Lett., **30**, 199 (1973).
103. Asher I. M., Phillips G. D. J., Stanley H. E., Biochem. Biophys. Res. Commun., **61**, 1356 (1974).
104. Asher I. M. et al., Biopolymers, **16**, 157 (1977).
105. Dunitz J. D. et al., Helv. Chim. Acta, **54**, 1709 (1971).
106. Marsh W., Dunitz J. D., White D. N. J., Helv. Chim. Acta, **57**, 10 (1974).
107. Gertenbach P. G., Popov A. I., J. Am. Chem. Soc., **97**, 4738 (1975).
108. Ward D. L. et al., Acta Cryst., **B34**, 110 (1978).
109. Westley J. W., Ann. Rep. Med. Chem., **10**, 246 (1975).
110. Westley J. W., Adv. Appl. Microbiol., **22**, 177 (1977).
111. Ebata E. et al., J. Antibiot., **28**, 118 (1975).
112. Liu W.-C. et al., J. Antibiot., **31**, 815 (1978).
113. Liu C., Hermann T. E., J. Biol. Chem., **253**, 5892 (1978).
114. Liu C. et al., J. Antibiot., **32**, 95 (1979).
115. Lutz W. K., Wipf H.-K., Simon W., Helv. Chim. Acta, **53**, 1741 (1970).
116. Pressman B. C., Haynes D. H. Ionophore agents as mobile ion carriers. In: *The Molecular Basis of Membrane Function*, Tosteson D. C. (ed.), pp. 221—246, Englewood Cliffs, N. Y., Prentice Hall, 1969.
117. Pressman B. C., Ann. Rev. Biochem., **45**, 4925 (1976).
118. Agtarap A. et al., J. Am. Chem. Soc., **89**, 5737 (1967).
119. Pinkerton M., Steinrauf L. K., J. Mol. Biol., **49**, 533 (1970).
120. Duax W. L., Smith G. D., Strong P. D., J. Am. Chem. Soc., **102**, 6725 (1980).
121. Alléaume M., Hickel D., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1970**, 1422.
122. Alléaume M., Hickel D., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1972**, 175.
123. Lutz W. K., Winkler F. K., Dunitz J. D., Helv. Chim. Acta, **54**, 1103 (1971).
124. Haynes D. H., Pressman B. C., Kowalsky A., Biochemistry, **10**, 852 (1971).
125. Anteunis M. J. O., Bull. Soc. Chim. Belg., **86**, 367 (1977).
126. Anteunis M. J. O., Rodios N. A., Biorg. Chem., **7**, 47 (1978).
127. Briggs R. W., Hinton J. F., Biochemistry, **17**, 5576 (1978).

128. Painter G., Pressman B. C., Biochem. Biophys. Res. Commun., **91**, 1117 (1979).
129. Young S. P., Comperts B. D., Biochim. Biophys. Acta, **469**, 281 (1977).
130. Westley J. W., Evans R. H., Blount J. F., J. Am. Chem. Soc., **99**, 6057 (1977).
131. Johnson S. M. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1970**, 72.
132. Johnson S. M. et al., J. Am. Chem. Soc., **92**, 4428 (1970).
133. Maier C. A., Paul I. C., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1971**, 181.
134. Schmidt P. G., Wang A. H. J., Paul I. C., J. Am. Chem. Soc., **96**, 6189 (1974).
135. Bissell E. C., Paul I. C., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1972**, 967.
136. Patel D. J., Shen C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **73**, 1786 (1976).
137. Shen C., Patel D. J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **73**, 4277 (1976).
138. Chiang C. C., Paul I. C., Science, **196**, 1441 (1977).
139. Friedman J. M. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1979**, 835.
140. Smith G. D., Duax W. L., Fortier S., J. Am. Chem. Soc., **100**, 6725 (1978).
141. Chaney M. O. et al., J. Am. Chem. Soc., **96**, 1932 (1974).
142. Chaney M. O., Jones N. D., Debono M., J. Antibiot., **29**, 424 (1976).
143. Smith G. D., Duax W. L., J. Am. Chem. Soc., **98**, 1578 (1976).
144. Perlman R. L., Cossi A. F., Role L. W., J. Pharmacol. Exp. Ther., **213**, 241 (1980).
145. Toeplitz B. K. et al., J. Am. Chem. Soc., **101**, 3344 (1979).
146. Barrans Y., Alléaume M., Acta Cryst., **B36**, 936 (1980).
147. Steinrauf L. K., Pinkerton M., Chamberlin J. W., Biochem. Biophys. Res. Commun., **33**, 29 (1968).
148. Shiro M., Koyama H., J. Chem. Soc. (B), **1970**, 243.
149. Kubota T. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1968**, 1541.
150. Geddes A. J., Biochem. Biophys. Res. Commun., **60**, 1245 (1974).
151. Riche C., Pascard-Billy C., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 951.
152. Yamazaki K., Abe K., Sano M., J. Antibiot., **29**, 91 (1976).
153. Otake N., Koenuma M., Tetrahedron Lett., **1975**, 4147.
154. Otake N. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1977**, 494.
155. Blount J. F., Westley J. W., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1971**, 927.
156. Blount J. F., Westley J. W., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 533.
157. Alléaume M. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 411.
158. Czerwinski E. W., Steinrauf L. K., Biochem. Biophys. Res. Commun., **45**, 1284 (1971).
159. Blount J. F. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 853.
160. Koyama H., Utsumi-Oda K., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1977**, 1531.
161. Jones N. D. et al., J. Am. Chem. Soc., **95**, 3399 (1973).
162. Otake N. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1977**, 590.
163. Nakayama H. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1979**, 293.
164. Shiro M. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1978**, 682.
165. Otake N. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1978**, 875.
166. Otake N. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 92.
167. Koenuma M., Kinashi H., Otake N., Acta Cryst., **B32**, 1267 (1976).
168. Alléaume M., 2nd. Eur. Cryst. Meet., Keszthely, Hungary, 1974.
169. Kinashi H. et al., Tetrahedron Lett., **1973**, 4955.
170. Kinashi H. et al., Acta Cryst., **B31**, 2411 (1975).
171. Petcher T. J., Weber H. P., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1974**, 697.
172. Smith G. D., Strong P. D., Duax W. L., Acta Cryst., **B34**, 3436 (1978).
173. Westley J. W. et al., J. Antibiot., **27**, 597 (1974).
174. Westley J. W. et al., J. Am. Chem. Soc., **100**, 6784 (1978).
175. Westley J. W. et al., J. Antibiot., **32**, 100 (1979).
176. Van Remortere F. P., Boer F. P., Inorg. Chem., **13**, 2071 (1974).
177. Boer F. P. et al., Inorg. Chem., **13**, 2826 (1974).
178. Neuman M. A. et al., Inorg. Chem., **14**, 734 (1975).
179. North P. P. et al., Acta Cryst., **B32**, 370 (1976).

180. Van Reeuwijk T. P., Boer F. P., Steiner E. C., *Acta Cryst.*, **B31**, 1420 (1975).
181. Armağan N., *Acta Cryst.*, **B33**, 2281 (1977).
182. Feneau-Dupont J. et al., *Acta Cryst.*, **B35**, 1217 (1979).
183. Arte E. et al., *Acta Cryst.*, **B35**, 1215 (1979).
184. Bush M. A., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 341.
185. Mallinson P. R., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1818.
186. Owen J. D., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1978**, 1418.
187. Owen J. D., Wingfield J. N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 318.
188. Cradwick P. D., Poonia N. S., *Acta Cryst.*, **B33**, 197 (1977).
189. Bhagwat V. W., Manohar H., Poonia N. S., *11th Internat. Congr. Cryst., Warsaw*, 1978; *J. Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **16**, 373 (1980).
190. Dobler M., Dunitz J. D., Seiler P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2741 (1974).
191. Sheldrick W. S. et al., *Angew. Chem.*, **91**, 998 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 934 (1979).
192. Seiler P., Dobler M., Dunitz J. D., *Acta Cryst.*, **B30**, 2744 (1974).
193. Riche C. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 183.
194. Groth P., *Acta Cryst. Scand.*, **25**, 3189 (1971).
195. Nagano O., *Acta Cryst.*, **B35**, 465 (1979).
196. Nagano O., Sasaki Y., *Acta Cryst.*, **B35**, 2387 (1979).
197. Dobler M., Phizackerley R. P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2746 (1974).
198. Dobler M., Phizackerley R. P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2748 (1974).
199. Dunitz J. D., Seiler P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2750 (1974).
200. Vance T. B. et al., *Acta Cryst.*, **B36**, 153 (1980).
201. Vance T. B. et al., *Acta Cryst.*, **B36**, 150 (1980).
202. Bombieri G., De Paoli G., Immirzi A., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40**, 1889 (1978).
203. Bombieri G. et al., *Inorg. Chim. Acta*, **18**, L23 (1976).
204. Hašek J., Huml K., *Acta Cryst.*, **B34**, 1812 (1978).
205. Hughes D. L., Mortimer C. L., Truter M. R., *Inorg. Chim. Acta*, **29**, 43 (1978).
206. Hlavatá D., Hašek J., Huml K., *Acta Cryst.*, **B34**, 416 (1978).
207. Hašek J., Hlavatá D., Huml K., *Acta Cryst.*, **B33**, 3372 (1977).
208. Bush M. A., Truter M. R., *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1440.
209. Bright D., Truter M. R., *Nature*, **225**, 176 (1970).
210. Bright D., Truter M. R., *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 1544.
211. Myskiv M. G. et al., *11th Internat. Congr. Cryst., Warsaw*, 1978.
212. Hilgenfeld R., Saenser W., *6th Eur. Cryst. Meet., Barcelona*, 1980; *Angew. Chem.*, **93**, 1082 (1981).
213. Ciampolini M. et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1979**, 1983.
214. Mallinson P. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 261.
215. Layton A. J. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 694.
216. Fenton D. E., Mercer M., Truter M. R., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **48**, 10 (1972).
217. Mercer M., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 2215.
218. Dalley N. K. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 90.
219. Harman M. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 396.
220. De Villardi G. C. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 90.
221. Ward D. L., Brown H. S., Sousa L. R., *Acta Cryst.*, **B33**, 3537 (1977).
222. Czugler M., частное сообщение.
223. Hughes D. L., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1975**, 2374.
224. Fenton D. E. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 66.
225. Mercer M., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 2469.
226. Hughes D. L., Mortimer C. L., Truter M. R., *Acta Cryst.*, **B34**, 800 (1978).
227. Hughes D. L., Wingfield J. N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 804.
228. Owen J. D., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1979**, 1831.
229. Bush M. A., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 345.
230. Hašek J., Hlavatá D., Huml K., *Acta Cryst.*, **B36**, 1782 (1980).
231. Hašek J., Huml K., Hlavatá D., *Acta Cryst.*, **B35**, 330 (1979).
232. Czugler M., Weber E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 472.

233. Moras D. et al., Bull. Soc. Chim. Fr., **1972**, 551.
234. Metz B., Weiss R., Acta Cryst., **B29**, 1088 (1973).
235. Malmsten L.-A., Acta Cryst., **B35**, 1702 (1979).
236. Herceg M., Weiss R., Acta Cryst., **B29**, 542 (1973).
237. Herceg M., Weiss R., Rev. Chim. Min., **10**, 509 (1973).
238. Groth P., Acta Chem. Scand., **A32**, 279 (1978).
239. Hanson I. R., Acta Cryst., **B34**, 1026 (1978).
240. Dunietz J. D., Seiler P., Acta Cryst., **B30**, 2739 (1974).
241. Maverick E. et al., Acta Cryst., **B36**, 615 (1980).
242. Truter M. R., Effects of cations of groups IA and IIA on crown ethers. In: Metal-ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry, Pullman B., Goldblum N. (eds.), part 1, pp. 317—335, Dordrecht, D. Reidel, 1977.
243. Dalley N. K. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 43.
244. Dalley N. K. Structural studies of synthetic macrocyclic molecules and their cation complexes. In: Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, Izatt R. M., Christensen J. J. (eds.), pp. 207—243, New York, Academic Press, 1978.
245. Mallinson P. R., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1975**, 266.
246. Dalley N. K., Larson S. B., Acta Cryst., **B35**, 1901 (1979).
247. Czugler M., частное сообщение.
248. Goldberg I., Acta Cryst., **B34**, 2224 (1978).
249. Goldberg I., Acta Cryst., **B32**, 41 (1976).
250. Owen J. D., Nowell I. W., Acta Cryst., **B34**, 2354 (1978).
251. Dalley N. K., Larson S. B., Acta Cryst., **B35**, 2428 (1979).
252. Fronczek F., Nayak A., Newkome G. R., Acta Cryst., **B35**, 775 (1979).
253. Hanson I. R., Hughes D. L., Truter M. R., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1976**, 972.
254. Herceg M., Weiss R., Bull. Soc. Chim. Fr., **1972**, 549.
255. Dalley N. K. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 84.
256. Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions, London, The Chemical Society, 1960.
257. Dale J., Tetrahedron Lett., **30**, 1683 (1974).
258. Dale J., Kristiansen P. O., Acta Chem. Scand., **26**, 1471 (1972).
259. Bovill M. J. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1980**, 1529.
260. Frensdorff H. K., J. Am. Chem. Soc., **93**, 600 (1971).
261. Poonia N. S., Bajaj A. V., Chem. Rev., **79**, 389 (1979).
262. Poonia N. S. et al., Ind. J. Chem., **19A**, 37 (1980).
263. Live D., Chan S. I., J. Am. Chem. Soc., **98**, 3769 (1976).
264. Mei E., Dye J. L., Popov A. I., J. Am. Chem. Soc., **98**, 1619 (1976).
265. Popov A. I., Multinuclear NMR studies of crown and cryptand complexes. In: Stereodynamics of Molecular Systems, Sarma R. H. (ed.), pp. 197—207, New York, Pergamon Press, 1979.
266. Krane K., Dale J., Daasvath K., Acta Chem. Scand., **B34**, 59 (1980).
267. Parsons D. G., Truter M. R., Wingfield J. N., Inorg. Chim. Acta, **14**, 45 (1975).
268. Pedersen C. J., J. Org. Chem., **36**, 1690 (1971).
269. Moras D., Weiss R., Acta Cryst., **B29**, 400 (1973).
270. Mathieu F. et al., J. Am. Chem. Soc., **100**, 4412 (1978).
271. Mathieu F., Weiss R., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1973**, 816.
272. Moras D., Weiss R., Acta Cryst., **B29**, 396 (1973).
273. Teller R. G. et al., J. Am. Chem. Soc., **99**, 1104 (1977).
274. Ginsburg R. E. et al., J. Am. Chem. Soc., **101**, 6550 (1979).
275. Tehan F. J., Barnett B. L., Dye J. L., J. Am. Chem. Soc., **96**, 7203 (1974).
276. Adolphson D. G., Corbett J. D., Merryman D. J., J. Am. Chem. Soc., **98**, 7234 (1976).
277. Corbett J. D., Edwards P. A., J. Am. Chem. Soc., **99**, 3313 (1977).
278. Moras D., Metz B., Weiss R., Acta Cryst., **B29**, 383 (1973).
279. Moras D., Metz B., Weiss R., Acta Cryst., **B29**, 388 (1973).

280. Metz B., Moras D., Weiss R., *Acta Cryst.*, **B29**, 1377 (1973).
 281. Metz B., Moras D., Weiss R., *Acta Cryst.*, **B29**, 1382 (1973).
 282. Moras D., Weiss R., *Acta Cryst.*, **B29**, 1059 (1973).
 283. Metz B., Weiss R., *Inorg. Chem.*, **13**, 2094 (1974).
 284. Hart F. A. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 549.
 285. Ciampolini M., Dapporto P., Nardi N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 788.
 286. Ciampolini M., Dapporto P., Nardi N., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1979**, 974.
 287. Burns J. H., *Inorg. Chem.*, **18**, 3044 (1979).
 288. Metz B., Moras D., Weiss R., *Acta Cryst.*, **B29**, 1388 (1973).
 289. Lehn J. M., Molecular receptors, carriers, and catalysts: Design, scope, and prospects. In: *Bioenergetics and Thermodynamics: Model Systems*, Braibanti A. (ed.), pp. 455–461, Dordrecht, D. Reidel, 1980.
 290. Lehn J. M., Sauvage J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6700 (1975).
 291. Metz B., Moras D., Weiss R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2*, **1976**, 423.
 292. Metz B., Weiss R., *Nouv. J. Chim.*, **2**, 615 (1978).
 293. Metz B., Moras D., Weiss R., 2nd Eur. Cryst. Meet., Keszthely, Hungary, 1974.
 294. Mei E., Popov A. I., Dye J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6532 (1977).
 295. Mei E. et al., *J. Solution Chem.*, **6**, 771 (1977).
 296. Kauffmann E., Lehn J. M., Sauvage J. P., *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1099 (1976).
 297. Saenger W., Reddy B. S., *Acta Cryst.*, **B35**, 56 (1979).
 298. Saenger W. et al., X-ray structure of a synthetic, noncyclic, chiral polyether complex as analog of nigericin antibiotics. In: *Metal-ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry*, Pullman B., Goldblum N. (eds.), part I, pp. 363–374, Dordrecht, D. Reidel, 1977.
 299. Saenger W., Brand H., *Acta Cryst.*, **B35**, 838 (1979).
 300. Hilgenfeld R., Saenger W., неопубликованные результаты.
 301. Weber G., Saenger W., *Acta Cryst.*, **B35**, 1346 (1979).
 302. Weber G. et al., *Angew. Chem.*, **91**, 234 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 226 (1979).
 303. Weber G., Saenger W., *Acta Cryst.*, **B35**, 3093 (1979).
 304. Weber G., Saenger W., *Angew. Chem.*, **91**, 237 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 227 (1979).
 305. Weber G., Saenger W., *Acta Cryst.*, **B36**, 61 (1980).
 306. Suh I.-H., Weber G., Saenger W., *Acta Cryst.*, **B34**, 2752 (1978).
 307. Suh I.-H., Weber G., Saenger W., *Acta Cryst.*, **B36**, 946 (1980).
 308. Chacko K. K., Saenger W., *Z. Naturforsch.*, **35b**, 1533 (1980).
 309. Czugler M., частное сообщение.
 310. Suh I.-H. et al., *Z. Naturforsch.*, **35b**, 352 (1980).
 311. Chacko K. K., Saenger W., *Z. Naturforsch.*, **36b**, 102 (1981).
 312. Hughes D. L. et al., *Inorg. Chim. Acta*, **21**, L23 (1977).
 313. Hughes D. L., Mortimer C. L., Truter M. R., *Inorg. Chim. Acta*, **28**, 83 (1978).
 314. Hughes D. L., Wingfield J. N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 1001.
 315. Singh T. P., Reinhardt R., Poonia N. S., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **16**, 293 (1980).
 316. Ohmoto H. et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1209 (1979).
 317. Hilgenfeld R., Saenger W., *Z. Anal. Chem.*, **304**, 277 (1980).
 318. Weber G., *Acta Cryst.*, **B36**, 2779 (1980).
 319. Iwamoto R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 1114 (1973).
 320. Iwamoto R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 1123 (1973).
 321. Iwamoto R., Wakano H., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3764 (1976).
 322. Saenger W., Suh I.-H., неопубликованные результаты.
 323. Weber G., Sheldrick G. M., *Inorg. Chim. Acta*, **45**, L35 (1980).
 324. Izatt R. M., Eatough D. J., Christensen J. J., *Struct. Bonding*, **16**, 161 (1973).
 325. Cabbinness D. K., Margerum D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6540 (1969).

326. *Kodama M., Kimura E.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., **49**, 2465 (1976).
327. *Fabbrizzi L., Paoletti P., Lever A. B. P.*, Inorg. Chem., **15**, 1502 (1976).
328. *Hancock R. D., McDougall G. J.*, J. Am. Chem. Soc., **102**, 6551 (1980).
329. *Vögtle F., Sieger H.*, Angew. Chem., **89**, 410 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **16**, 396 (1977).
330. *Saenger W., Suh I.-H., Weber G.*, Isr. J. Chem., **18**, 253 (1979).
331. *Tümmler B. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **101**, 2588 (1979).
332. *Hughes D. L., Truter M. R.*, J. Chem. Soc., Dalton Trans., **1979**, 520.
333. *Yamazaki N. et al.*, Tetrahedron Lett., **1978**, 2429.
334. *Sieger H., Vögtle F.*, Liebigs Ann. Chem., **1980**, 425.
335. *Grandjean J. et al.*, Angew. Chem., **90**, 902 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **17**, 856 (1978).
336. *Sieger H., Vögtle F.*, Angew. Chem., **90**, 212 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **17**, 198 (1978).
337. *Hilgenfeld R., Saenger W.*, неопубликованные результаты.
338. *Vögtle F. et al.*, Angew. Chem., **89**, 564 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **16**, 548 (1977).
339. *Weber G.; Sheldrick G. M.*, Acta Cryst., **B36**, 1978 (1980).
340. *Goldberg I.*, Acta Cryst., **B31**, 754 (1975).
341. *Hilgenfeld R., Saenger W.*, Z. Naturforsch., **36b**, 242 (1981).
342. *Dunitz J. D., Ha T. K.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1972**, 568.
343. *Allen F. H. et al.*, Acta Cryst., **B35**, 2331 (1979).
344. *Christensen J. J.*, Transport of metal ions by liquid membranes containing macrocyclic carriers. In: Bioenergetics and Thermodynamics: Model Systems, Braibanti A. (ed.), pp. 111—126, Dordrecht, D. Reidel, 1980.
345. *Vögtle F., Sieger H., Müller W. M.*, Top. Curr. Chem., **98**, 107 (1981).
346. *Cram D. J., Trueblood K. N.*, Top. Curr. Chem., **98**, in press.

Основные понятия, структура и природа связи при комплексообразовании

Дональд Дж. Крам, Кеннет М. Трублэд

Donald J. Cram, Kenneth N. Trueblood, Department of Chemistry, University of California at Los Angeles, California 90024, USA

1. Введение

Образование молекулярных комплексов — основной процесс в биологических явлениях. Ферментативный катализ и ингибирование, иммунологический отклик, хранение и воспроизведение генетической информации, репликация, биологические регуляторные функции, действие лекарственных препаратов и ионный перенос — все эти процессы включают распознавание структуры при комплексообразовании. По крайней мере один из компонентов большинства комплексов эволюционной химии сложен по структуре и достаточно велик. Это затрудняет исследование деталей его строения и анализ сил, определяющих форму комплексов.

Структуры простых природных соединений издавна вдохновляли химиков-органиков на разработку лабораторных методов их синтеза. Ныне на основе анализа биологических систем выдвинута новая проблема конструирования и синтеза синтетических препаратов, имитирующих некоторые из свойств биологических систем. Решение этой задачи непосредственно связано с пониманием механизма распознавания структур при комплексообразовании. Потенциальные области применения достижений синтеза органических комплексных соединений очевидны. Аналитическая химия и химия процессов разделения уже используют эти достижения. Особенно привлекательными являются конструирование и синтез непептидных органических катализаторов со специфичностью и активностью ферментных систем.

Данный обзор посвящен применению методов органической химии и кристаллографии к изучению механизмов структурного распознавания при комплексообразовании для систем, в которых по крайней мере один из партнеров является специально синтезированным органическим соединением.

1.1. Основные определения

Комплекс состоит из двух или более молекул, которые находятся в определенной структурной взаимосвязи. Комплексообразование связано в основном с ион-ионным, ион-дипольным

или диполь-дипольным взаимодействиями. Точнее, молекулы в комплексе удерживаются водородными связями, взаимодействиями в ионных парах или иона металла с лигандом, взаимодействием π -кислоты с π -основанием, вандерваальсовыми силами, гидрофобным взаимодействием или образованием и разрывом ковалентных связей (переходные состояния).

Для обеспечения высокой структурной организации основного состояния комплексов органических соединений обычно необходимы множественные связывающие центры, поскольку энергия одного связывающего центра слишком мала по сравнению с энергией ковалентных связей. Для комплексообразования необходимо, чтобы связывающие центры и стерические барьеры потенциальных партнеров дополняли друг друга по своей электронной природе и геометрическому расположению. Таким образом, *распознавание структуры* при комплексообразовании зависит от степени соответствия обоих потенциальных партнеров.

Для биологических систем приняты названия партнеров в комплексах, отвечающие их функциям. Например, *ферменты, субстраты и ингибиторы; антитела, антигены; ионофоры, ионы металлов*. В медицинской химии используются термины *рецептор и лекарственный препарат*. В неорганической химии частицы, принимающие участие в комплексообразовании, называют *лиганд и ион металла*. В данном обзоре для обозначения партнеров, образующих комплекс, приняты термины *хозяин и гость*, обычно используемые в синтетической органической химии.

Структурированный молекулярный комплекс состоит по крайней мере из одного гостя и одного хозяина, которые обладают взаимодополняющими стереоэлектронными связывающими центрами. Хозяин определяется как органическая молекула или ион, *координирующие атомы которых в комплексе сближаются*. Гость — молекула или ион, *координирующие атомы которых при комплексообразовании раздвигаются*. Гостями могут быть органические соединения или ионы, металлы, ионы металлов или ассоциаты металлов — лиганд. Естественно, что при комплексообразовании расстояния между связями или донорными атомами молекул или ионов гостей увеличиваются. Хозяева обычно крупнее, чем гости, поскольку сближающиеся связывающие центры сшиты фрагментами молекул, которые не взаимодействуют с гостями. Однако для варьирования размеров и, следовательно, изменения их свойств к гостям и хозяевам могут быть присоединены большие несвязывающие фрагменты. Простые гости широко распространены. Проблемой являются синтез и конструирование молекул-хозяев [1].

В качестве хозяев обычно выступают открытоцепные, циклические, бициклические или полициклические соединения, часто содержащие повторяющиеся фрагменты. Классическими приме-

рами могут служить полигликоли [$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$] и полиэтилендиамины [$\text{H}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$], которые при циклизации образуют краун-эфиры [$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$] и азакраун-эфиры [$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_n$] соответственно [2]. При введении полиоксиэтиленовых мостиков между атомами азота в бициклических и полициклических хозяевах были получены криптанды (например, $\text{N}[\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2]_3\text{N}$) [3]. Синтезированы и изучены различные молекулы хозяев, в которых вместо фрагментов CH_2CH_2 , CH_2OCH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ или $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ в краун-эфирах и криптандах введены различные заместители. Соединения, в которых преобладает структура краун-эфира или криптанда, удобнее рассматривать как модифицированные краун-эфир или криптанд. Когда структуру хозяина определяют другие фрагменты, используют другие названия. В качестве примеров приведем сферанды [4] и гемисферанды [5]. Сферанды — это хозяева, структура которых конформационно организована до комплексообразования. Таким образом, понятия сферанда и хозяина в образованных ими комплексах тождественны. Сферанды состоят из гораздо более жестких фрагментов, чем краун-эфиры или криптанды. Гемисферанды содержат соприкасающиеся жесткие фрагменты, число которых достаточно для определения общей формы хозяина. Другие их части конформационно подвижны.

Авторы предпочтают классифицировать комплексы в соответствии со степенью окружения гостя хозяином. Заимствованные из кристаллографии термины в данном случае мало пригодны, поскольку существование многих кристаллических комплексов зависит от взаимной упаковки большого числа структурных фрагментов. В кристалле и хозяин и гость взаимодействуют со всех сторон. Для определения структур, в которых гораздо меньше половины поверхности гостя контактирует с хозяином, предлагается термин *комплекс типа «насест»* (*perching complex*). К структурам, у которых больше половины поверхности гостя контактирует с хозяином, используется термин *комплекс типа «гнездо»* (*nesting complex*). Термином *капсулный комплекс* (*capsular complex*) обозначаются структуры, в которых поверхность гостя настолько экранирована хозяином, что контакт гостя с растворителем или внешним лигандром практически исключен.

1.2. Круг обсуждаемых проблем

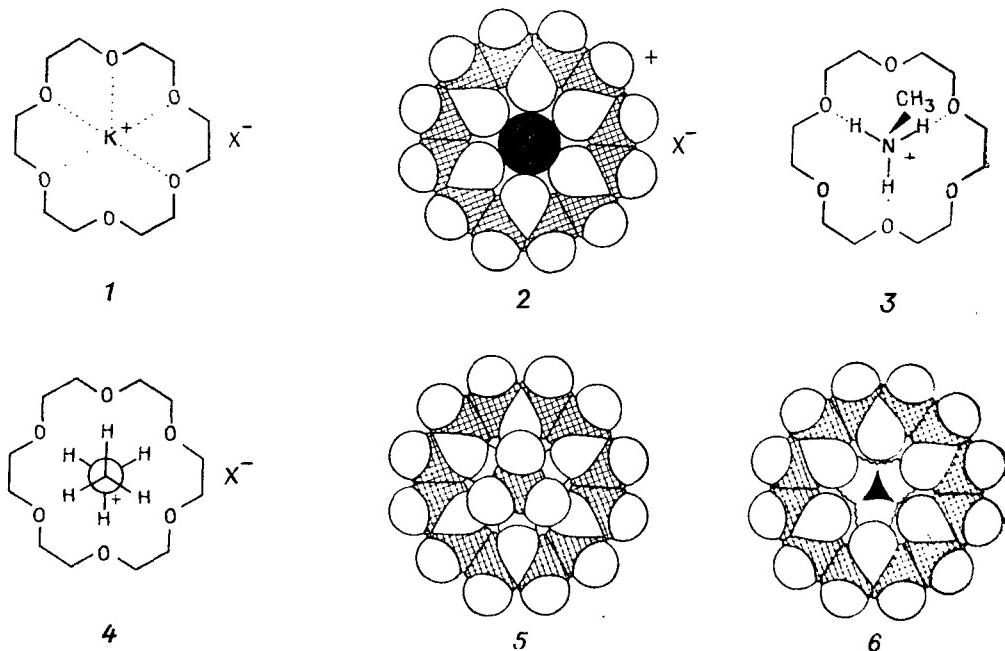
В литературе уже опубликованы как общие [6—9], так и специализированные обзоры [10, 11]. В настоящем обзоре рассматриваются вопросы, которые, по мнению авторов, наиболее

перспективны для выявления особенностей химии комплексов гость — хозяин. В первую очередь авторы считают необходимым показать, как методы рентгеноструктурного анализа и построения объемных молекулярных моделей в сочетании с методами органической химии позволяют понять строение взаимодополняющей связи гость — хозяин. Кроме того, рассмотрены вопросы о том, до какой степени гость при комплексообразовании реорганизует структуру хозяина, а также связь между структурой донора и акцептора и свободной энергией комплексообразования.

2. Типы комплексов «гость — хозяин»

2.1. Комплексы с краун-эфирами в качестве хозяев

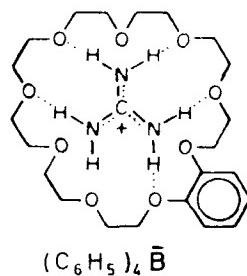
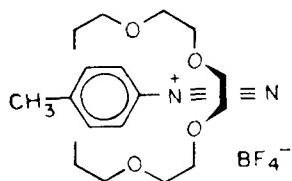
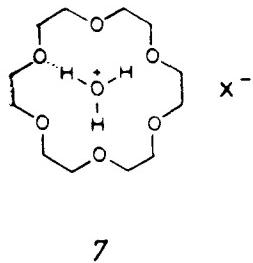
Полиэфирные макроциклические «краун-соединения», полученные Педерсеном, во многих изученных комплексах выступают в качестве хозяев [2]. Формула 1 изображает комплекс-прототип типа «гнездо», в котором гость (ион калия) окружен шестью атомами кислорода хозяина (18-краун-6). Молекулярная модель Кори — Полинга — Колтона (КПК-модель) данного комплекса (2) показывает взаимное соответствие диаметров иона калия и полости, которую он аккуратно занимает. Данный комплекс напоминает диск с двумя эквивалентными поверхно-



стями. Правда, не показаны такие подробности, как *гости-конформация* этиленгликоловых фрагментов, а также то, что атомы

кислорода поочередно расположены в двух близких параллельных плоскостях. Второй тип комплекса, когда три кислых атома водорода гостя (иона метиламмония) связаны с тремя атомами кислорода 18-краун-6 в структуре, подобной треножнику, иллюстрирует формула 3. Атом азота вместе с присоединенной к нему метильной группой выступает над поверхностью хозяина. Таким образом, данный комплекс относится к типу «насест». Проекционная формула Ньюмена данного комплекса (4) показывает, что все шесть атомов водорода находятся в заторможенной конформации, а связь C—N перпендикулярна плоскости краун-эфира. В комплексах состава 1:1 типа «насест» эквивалентные поверхности отсутствуют. Формула 5 изображает КПК-модель комплекса 4 со стороны метильной группы, а формула 6 — с противоположной стороны. Структура 6 показывает, что три несвязанных водородными связями атома кислорода контактируют с N⁺ и, вероятно, вносят приблизительно одну треть в общую свободную энергию связи [12].

Четыре других типа гостей иллюстрируются на примере комплексов 18-краун-6 и его аналогов. Охарактеризованы комплексы дициклогексано-18-краун-6 с солями гидроксония. Их структура сходна со структурой комплексов солей аммония (формула 7) [13]. Соли арилдиазония образуют комплексы с 18-краун-6 и другими макроциклическими полиэфирами с достаточно емкими полостями [1, 14]. В этих комплексах группа N₂⁺ размещается в полости, и подобный комплекс в большей степени растворим и более устойчив в органической среде, чем свободная соль диазония в воде. Заместители в орто-положении арилдиазониевых солей взаимодействуют с 18-краун-6 и другими макроциклическими полиэфирами, причем большая часть группы N⁺≡N входит в полость хозяина [1, 14]. В литературе имелись ссылки на кристаллические структуры комплексов 8 и дициклогексанового производного комплекса 7 [15]. Однако ко времени написания данного обзора эти структуры не были



опубликованы. Соли гидразиния образуют комплекс с 18-краун-6 (см. разд. 3.3), полностью входя в полость хозяина. При образовании комплекса с бензо-27-краун-9 и другими хозяева-

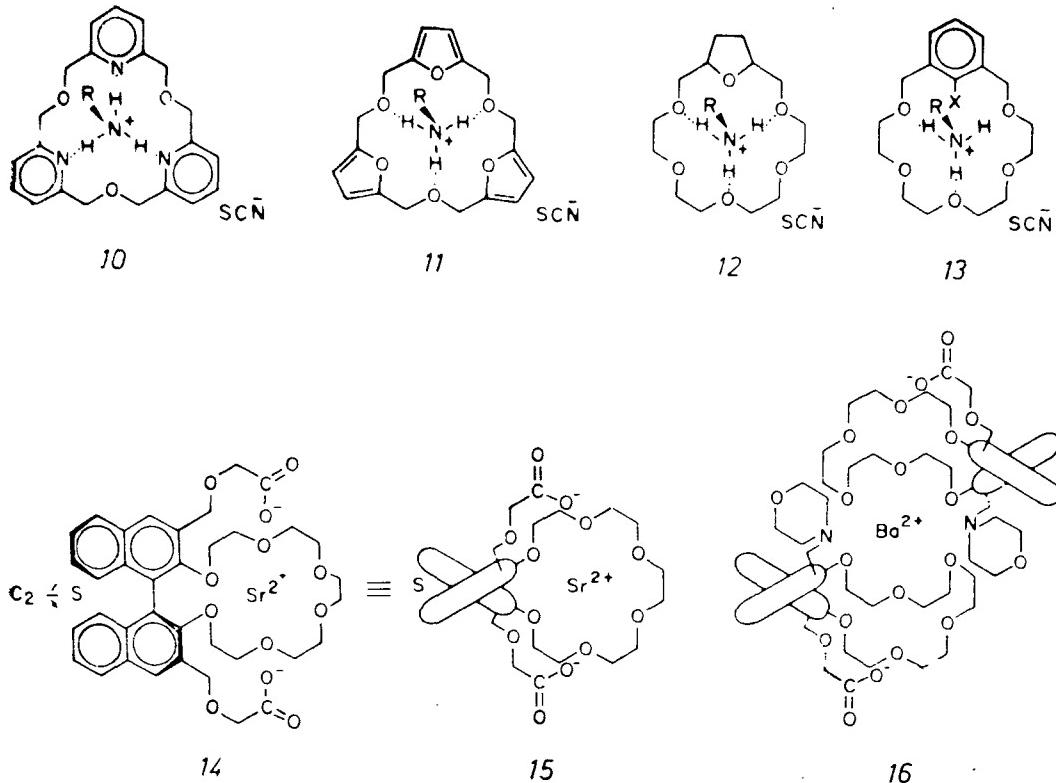
ми соли гуанидиния становятся растворимыми в органических растворителях [1, 16]. Для выделенного кристаллического комплекса предложена структура 9, напоминающая венок (wreath-shaped structure) [1].

2.2. Фрагменты в структуре хозяина, определяющие структуру комплекса

В структуры простых краун-эфиров вместо фрагментов этиленгликоля, 1,2-циклогександиола и пирокатехина вводятся иные разнообразные группы [2]. Например, в комплексах 10—13 хозяева содержат фрагменты 2,6-дизамещенного пиридина [17], 2,5-дизамещенного фурана [12, 18], 2,5-дизамещенного тетрагидрофурана [18] и 1,3-дibenзозаместители [19], введенные в 18-членные циклы. В этих фрагментах гетероатомы с неподеленными электронными парами находятся в положениях, в которых они могут связывать ионы металлов или алкиламмония. За исключением молекул-хозяев, содержащих фурильные фрагменты, все прочие молекулы-хозяева с гетероциклическими и другими фрагментами являются хорошими комплексообразователями. Делокализация неподеленных электронных пар атомов кислорода фурильного фрагмента чересчур велика, что препятствует образованию прочных координационных связей [12]. Молекулярные модели комплекса 13 при $X=CO_2CH_3$ показывают, что карбонильный атом кислорода занимает вынужденную конформацию и его контакт с N^+ осуществляется через полость макроцикла. Группа RNH_3^+ образует связь с хозяином со стороны, противоположной группе CO_2CH_3 [19]. Представляет интерес проверить это предположение методами рентгеноструктурного анализа.

При замещении 1,1'-динафтильной группы в 2,2'-положениях атомами кислорода она становится фрагментом с особенно полезной формой: он хирален, имеет устойчивую конфигурацию и обладает осью симметрии C_2 , вследствие чего обе стороны присоединенного макроцикла стереохимически эквивалентны. При введении соответствующих заместителей в 3- и 3'-положения данного фрагмента образуются цепи, одна из которых проходит поперек одной плоскости макроцикла, а вторая — поперек другой. В структурах, подобных 15, эти нафтильные фрагменты расположены по касательной к плоскости макроцикла. Формула 15 — это вид сбоку комплекса 14, в котором динафтильная группа, показанная со стороны оси арил-арилной связи, напоминает раскрытые пожницы. Заместители в 3,3'-положениях усиливают хиральный барьер, образующийся за счет введения динафтильной группы, и могут содержать дополнительные связывающие центры. В молекулярных моделях комплекса 14anno-

ны на концах боковых цепей расположены в центре двух плоскостей макроцикла и контактируют со связанным ионом Sr^{2+} . Эти анионы нейтрализуют два положительных заряда гостя [20]. Молекулярные модели комплекса 16 показывают, что обе ли-



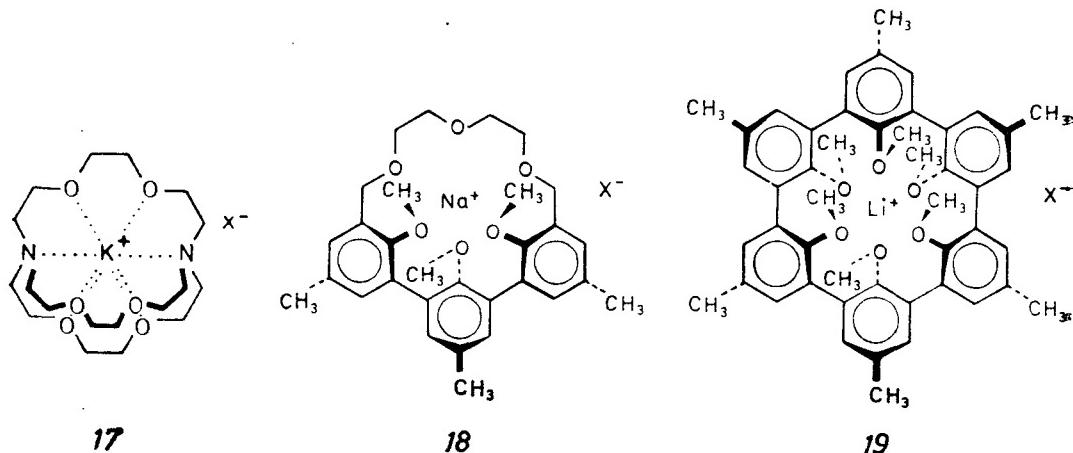
гандные системы, каждая из которых несет один противоион, образуют кластер вокруг иона Ba^{2+} , слишком большого для образования с каким-либо из макроциклов комплекса типа «гнездо», но способного образовать с каждым из них комплекс типа «насест», формируя в целом «капсулный комплекс». В молекулярных моделях атомы кислорода карбоксилатных групп могут лучше всего связываться с ионом Ba^{2+} через полости в макроциклах [20]. Хозяева с 1,1'-дитетралильным фрагментом аналогичной формы по своей природе похожи на соединения с 1,1'-динафтильным фрагментом [21]. Прелог [22] использовал хиральный 9,9'-бифлуореновый фрагмент с той же целью, с которой может быть использован предложенный нами 1,1'-динафтильный фрагмент.

2.3. Комpleксы криптандов, гемисферандов и сферандов

Известен обзор по химии синтезированных Леном [6] криптандов и их комплексов. Например, в комплексе иона калия с [2.2.2]криптандом (17) с центральным ионом взаимодействуют

электронные пары восьми гетероатомов. Третий полиоксиэтиленовый мостик, присоединенный к двум атомам азота **17**, превращает комплекс, который мог бы принадлежать к типам «насест» или «гнездо», в «капсульный».

Структуры **18** и **19** иллюстрируют комплексы гемисферандов [5] и сферандов [4] соответственно. В молекулярных КПК-моделях комплекса **18** конформация *o,o'*-терфенильного фрагмента обусловлена его включением в макроциклическую систему. В структуре **18** две периферийные метоксигруппы выступают с ближней стороны, а центральная метоксигруппа — с дальней стороны плоскости макроцикла. Три арильных атома кислорода образуют неполное «гнездо» для иона Na^+ , а диэтиленоксидный мостик поставляет дополнительно три донорные группы. Этот



мостик также стягивает двенадцать неподеленных электронов трех арильных атомов кислорода друг к другу [5]. В комплексе Li^+ **19** шесть атомов кислорода образуют практически октаэдр, и их неподеленные электронные пары сфокусированы на госте [4]. Структура **19** служит хорошим примером «капсульного комплекса».

3. Структуры комплексов

3.1. Связь между молекулярной и кристаллической структурами

В общих чертах структуры первых комплексов гость — хозяин получены на основе их элементного состава, структур компонентов, растворимостей, а также рассмотрения молекулярных КПК-моделей с различной возможной структурой [6—9]. Рент-

геноструктурные исследования комплексов краун-эфиров и криптантов с солями щелочных металлов, выполненные Трутером [7], Дуннитцем [23] и Вейсом [24], служат основой для установления структур этих комплексов в кристаллическом состоянии. Выполненные Дейлом [25] и Чэном [26] спектроскопические исследования как самих хозяев, так и их комплексов с солями металлов позволяют сравнить структуры комплексов в растворах и в кристаллическом состоянии.

Этот раздел посвящен сравнению структуры комплексов, определенной методами рентгеноструктурного анализа, со структурами, предсказанными при изучении молекулярных КПК-моделей, стимулировавших их конструирование и синтез. На рис. 1

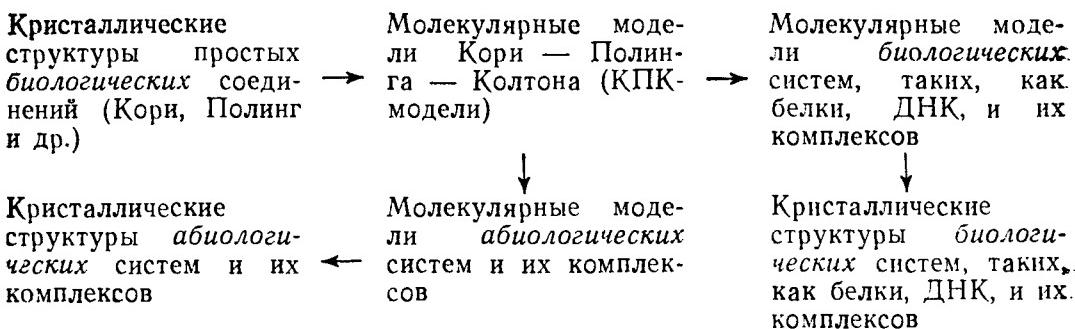


Рис. 1. Связь между молекулярной моделью и кристаллической структурой.

продемонстрирована роль объемных молекулярных моделей при выведении и предсказании химической структуры партнеров комплекса в химии и биохимии.

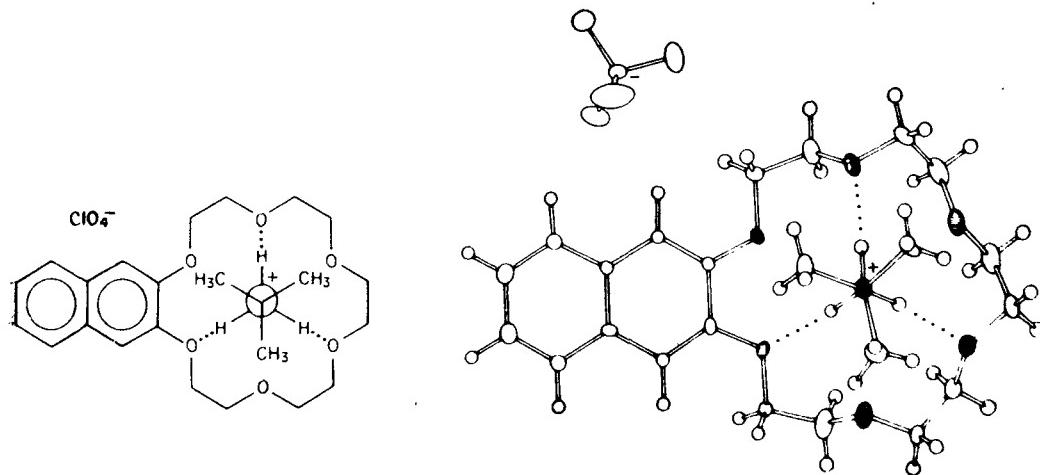
3.2. Комpleксы краун-эфиров с солями алкиламмония*

В исследованиях корреляции структуры и комплексообразующей способности хозяев в качестве стандартного хозяина использовался 2,3-нафто-18-краун-6, а в качестве стандартного гостя — $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3\text{X}$. Формула 20 представляет структуру данного комплекса типа «насест», предложенную на основе изучения молекулярных КПК-моделей, а формула 21 — структуру, установленную методами рентгеноструктурного анализа [27]. Основными структурными признаками этого комплекса являются расположение трех водородных связей $^+\text{NH}\cdots\text{O}$ в виде тре-

* О селективном комплексообразовании солей аммония с краун-эфирами см.: Johnson M., Jones N., Sutherland I., Newton R., J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1985, 1637 и Van Steveren C. J., Reinhoudt D. N., PT/Procestechn., 42, 22 (1987). — Прим. перев.

ножника, пребывание всех фрагментов $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ в *гош*-конформации, заторможенная конформация всех групп $\text{H}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3$ и почти нулевое (точнее, составляющее 1°) отклонение оси связи $\text{C}-\text{N}$ от перпендикуляра к плоскости, в которой расположены шесть атомов кислорода. Интересно отметить, что эта плоскость и плоскость нафтильного цикла почти параллельны (угол 6°), что указывает на малое взаимное отталкивание арильной и метильной групп. ПМР-исследование раствора этого комплекса в CDCl_3 показало, что некоторые из протонов CH_3 -групп экранированы арильной группой и, следовательно, их сигналы сдвинуты в сторону более сильного поля. Это свойство данного комплекса в растворе согласуется с его кристаллической структурой.

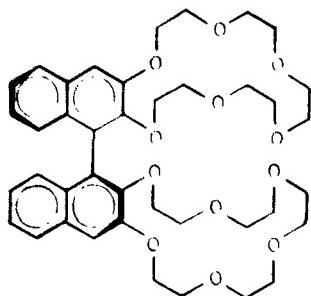
Хозяин 22 был синтезирован для того, чтобы получить комплексы с гостями, содержащими две или более функциональные группы, которые соединены друг с другом при помощи мостиков $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, *m*- C_6H_4 или *n*- C_6H_4 [28]. Например, модели показывают, что комплекс лиганда 22 с ионом тетраметилендиаммония должен иметь структуру 23. Была получена гексафторофосфатная соль данного комплекса и методами рентгеноструктурного анализа [29] показано, что он относится к типу «настест», тогда как 24 и 25 являются его различными проекциями.



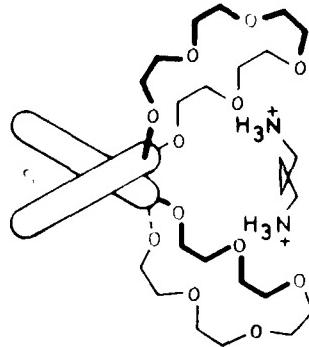
20

21

В структуре 24 «верхняя челюсть» хозяина связывает одну группу NH_3^+ , а «нижняя челюсть» — другую, что обуславливает наличие оси симметрии C_2 . В каждой «челюсти» одна из водородных связей группы NH^+ оказывается раздвоенной; при этом протон занимает приблизительно среднее положение между двумя атомами кислорода группы AgO , что иллюстрируется формулой 25 [29].

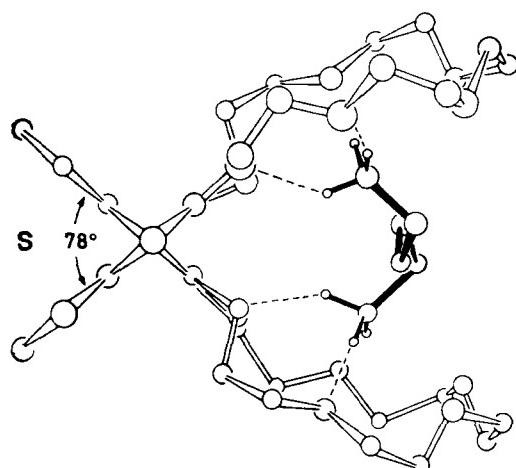


22

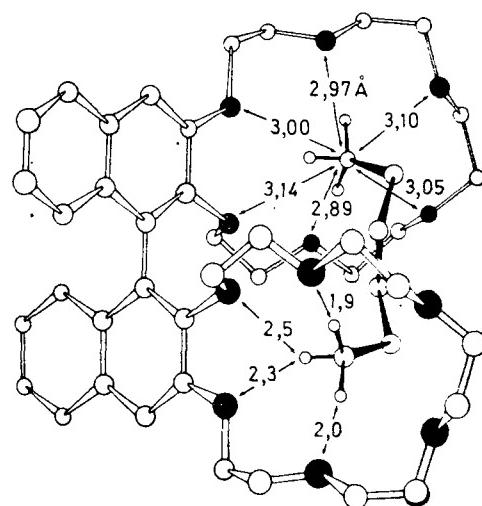


23

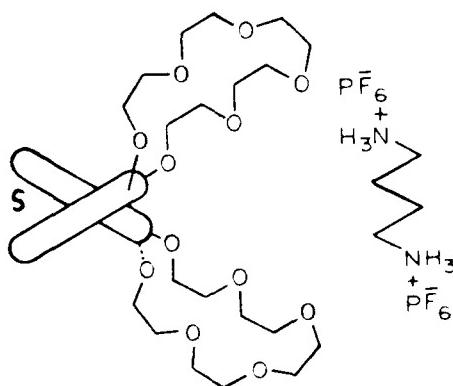
На основе изучения молекулярных моделей хозяина 26 можно ожидать, что его раствор в CDCl_3 примерно одинаково хорошо будет экстрагировать соли 27 из D_2O в органическую фазу за счет взаимодействия всех связывающих центров гостя и хозяина [28].



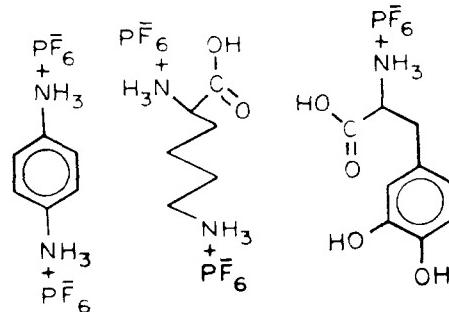
24



25



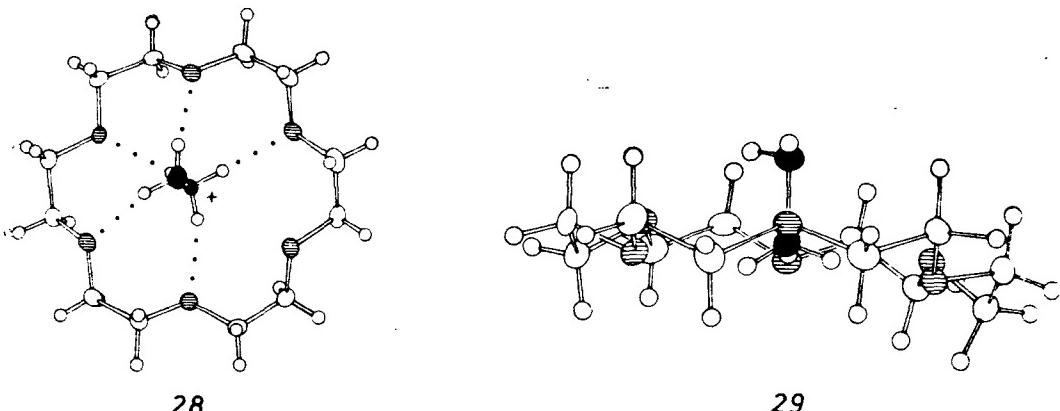
26



27

3.3. Комплексы краун-эфиров с солями гидразиния

Изучена кристаллическая структура комплекса 18-краун-6 с $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3^+\text{ClO}_4$ [30]. Формулы 28 и 29 представляют две разные проекции этого комплекса. Хозяин в формуле 28 имеет со-

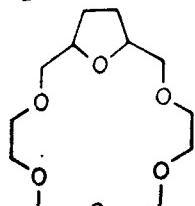


вершенную форму. Если принять, что вандерваальсов радиус атома кислорода составляет $1,40 \text{ \AA}$, то этот комплекс имеет полость диаметром $2,90 \text{ \AA}$. Двугранные углы $\text{H}-\text{N}-\text{N}-\text{H}$ составляют $60 \pm 4^\circ$. Проекция 29 показывает, что гость целиком размещается в полости, в результате чего все его пять атомов водорода связаны водородными связями с пятью разными атомами кислорода хозяина. Шестой атом кислорода отстоит от NH_2 -группы несколько дальше ($3,33 \text{ \AA}$), чем два атома кислорода, связанные с ней водородными связями ($3,05 \text{ \AA}$). Ось связи $\text{N}-\text{N}$ отклонена на 6° от перпендикуляра к плоскости атомов кислорода в сторону атомов кислорода, связанных с группой NH_2 . Одна из этих водородных связей развоена, как в 23, и в ней участвует также атом кислорода перхлорат-аниона (на расстоянии $3,21 \text{ \AA}$). Три водородные связи $+\text{N} \cdots \text{O}$ имеют среднюю длину $2,84 \text{ \AA}$, а две водородные связи, образованные группой NH_2 , длиннее и не являются линейными. Данная структура представляет собой хороший пример комплекса типа «гнездо» [30].

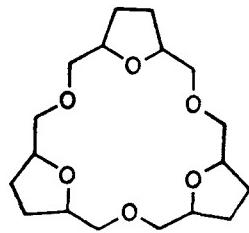
3.4. Гетероциклы как фрагменты макроциков-хозяев и их комплексов

Замещение групп CH_2OCH_2 в молекуле 18-краун-6 на соответствующие гетероциклические фрагменты приводит к образованию гостей с мощной комплексообразующей активностью. Например, синтезированы хозяева 30—32 и найдено, что они связывают K^+ и RNH_3^+ почти так жеочно, как и 18-краун-6 [12, 17]. Хозяин 31 отличается тем, что единственным исходным ор-

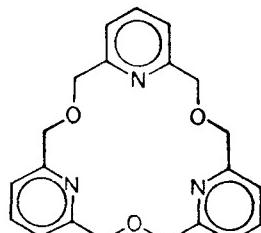
ганическим соединением для его синтеза служит целлюлоза [12].



30

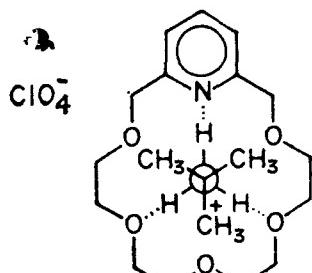


31

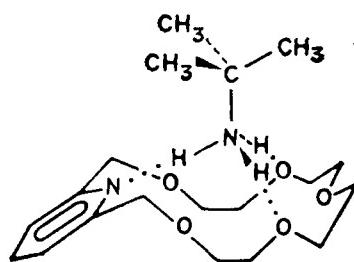


32

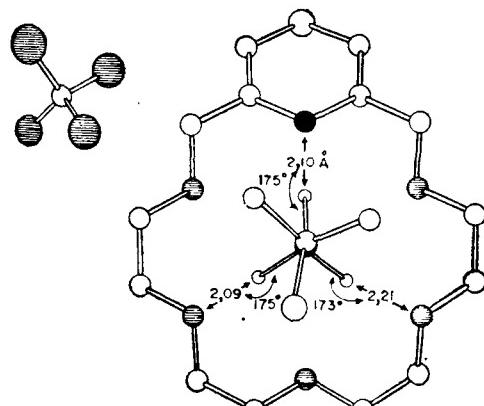
Довольно интересный вопрос, какой из донорных атомов хозяина типа 32 лучше образует водородные связи (кислород или азот), решен на основе сравнения свободных энергий ассоциации ряда хозяев с $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+ \text{SCN}^-$ в CHCl_3 [12]. Полученные результаты подтверждены при изучении кристаллической структуры комплекса перхлората трет-бутиламмония с пиридо-18-краун-6 [31]. Изучение молекулярных моделей позволило предложить возможную структуру 33 (34 — другая проекция). Формулы 35 и 36 представляют две аналогичные проекции этой структуры, полученные на основе исследования кристаллов.



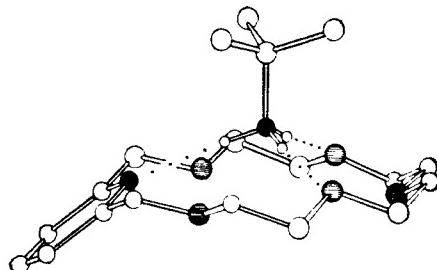
33



34



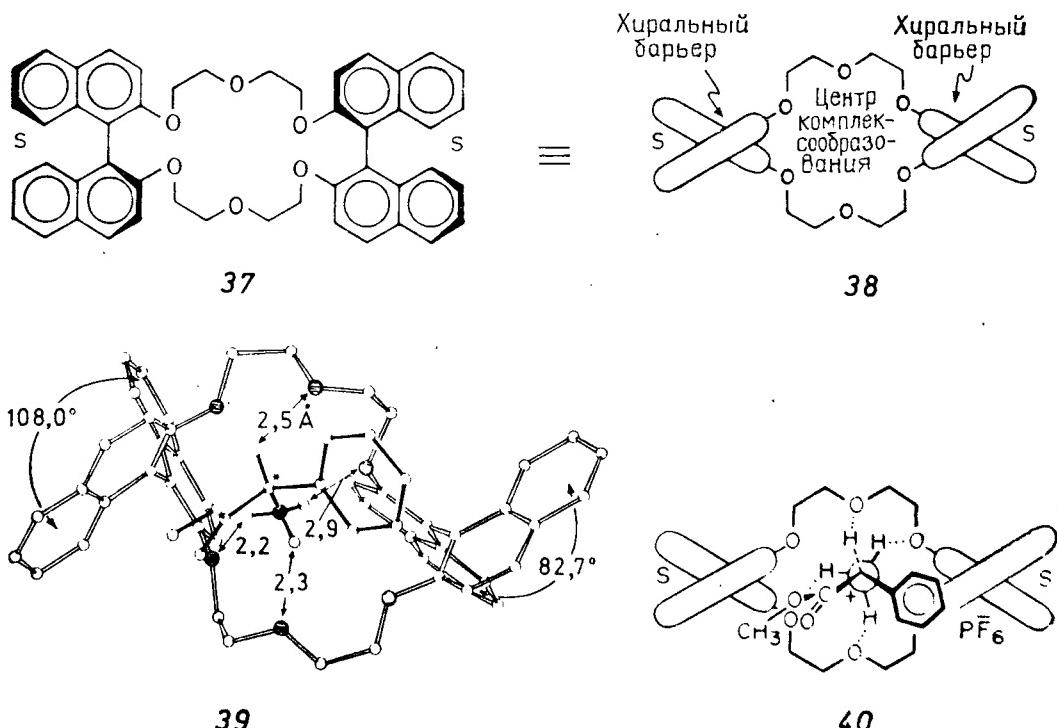
35



36

3.5. Комплекс, сконструированный как невозможный

Хиральные хозяева, содержащие 1,1'-динафтильные фрагменты, были сконструированы и получены с целью использования для разделения путем экстракции энантиомеров рацемических эфиров аминокислот и солей аминов посредством их хирального распознавания при комплексообразовании [32]. Один диастереомерный комплекс значительно устойчивее в растворе, чем другой. Разница в свободной энергии диастереомерных комплексов равна 2 ккал/моль, что составляет около одной трети общей свободной энергии комплексообразования более устойчивого диастереомера [32]. К счастью, диастереомерный комплекс (SS)-хозяина 37 (38 — вид сбоку) с D- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{NH}_3^+\text{PF}_6^-$ кристаллизуется, хотя в растворе более устойчив комплекс (SS)-37 с L-энантиомером. Кристаллическая структура этого менее устойчивого комплекса 39 весьма информативна, поскольку до синтеза его образование представлялось невозможным [32]. Формула 40 изображает 39 в виде молекуллярной КПК-модели кристаллической структуры [33].



Для уменьшения имеющихся стерических препятствий хозяин и гость в 38 приспособливаются к друг другу следующим образом. 1. Двугранный угол одной динафтильной группы увеличивается до 108°, что примерно на 30° больше, чем аналогичные углы в других хозяевах или комплексах с динафтильной группой.

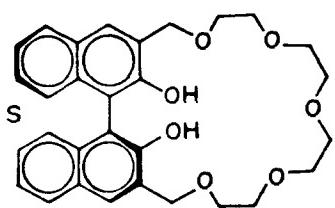
пой. 2. Водородные связи сильно искривляются. 3. Наблюдается слабая искривленная водородная связь С—Н…О, включающая одну группу С—Н гостя и один атом кислорода хозяина. Эта связь ориентирует гостя по отношению к хозяину таким образом, что это позволяет группе C_6H_5 избежать столкновения с нафтильным стерическим барьером. Атом водорода при группе $\overset{*}{C}$ —Н имеет сильно кислую природу вследствие влияния групп NH_3^+ , CO_2CH_3 и C_6H_5 . 4. Плоскости одной нафтильной и одной сложноэфирной групп приблизительно параллельны и отстоят друг от друга лишь на 3,45 Å. Эти группы, по-видимому, участвуют во взаимодействии π -кислоты с π -основанием. 5. Хотя электронные пары всех шести атомов кислорода хозяина направлены в сторону N^+ -атома гостя, лишь пять из них расположены достаточно близко для образования связи. Таким образом, в этом комплексе связывание и стерическое отталкивание уравновешиваются. 6. В кристаллах комплекса молекула хлороформа связана слабой водородной связью с PF_6^- -ионом и заполняет пустоты в структуре, обеспечивая тем самым дополнительную стабилизацию комплекса [33].

3.6. Комплекс краун-эфира с водой

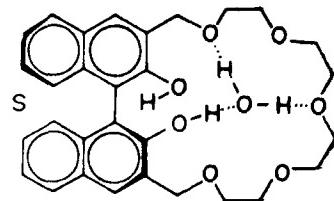
Установлено, что хозяин 41 связывает 1 моль воды даже при повышенных температурах [28]. Исследование молекуллярных моделей вероятных комплексов различного строения показало, что 41 и H_2O образуют три линейные водородные связи. Это иллюстрируется формулой 42. Один атом водорода принадлежит группе $AgOH$, два других — воде. Результаты исследования кристаллической структуры комплекса 43 подтверждают, что вода образует с хозяином комплекс типа «гнездо» за счет трех водородных связей. Другая OH-группа хозяина участвует в межмолекуллярной водородной связи [34].

3.7. Комплекс краун-эфира с метиловым эфиром

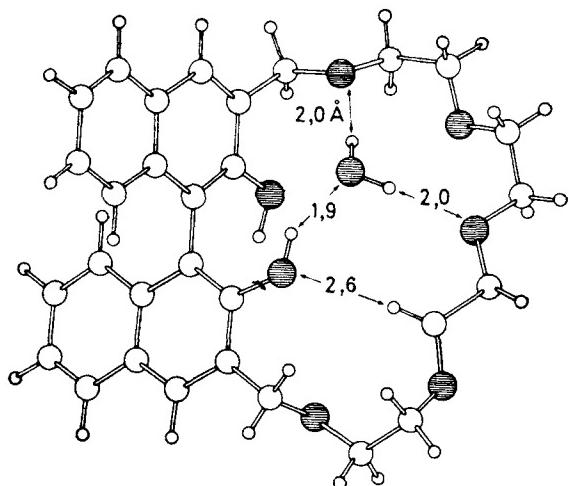
В отличие от всех рассматривавшихся до сих пор комплексов гость — хозяин комплекс краун-эфира и сложного эфира может образоваться главным образом за счет вандерваальсовых сил. Из эквимолярных смесей $CH_3-O_2C-C\equiv C-CO_2-CH_3$ и 18-краун-6 в некоторых растворителях кристаллизуется комплекс состава 1:1 [12]; то же происходит при использовании монофункционально-18-краун-6 [12]. Как видно из кристаллической структуры первого из этих комплексов (44), он имеет структуру «насест», и каждая CH_3 -группа гостя находится в контакте с краун-эфиром, все атомы кислорода которого ориен-



41

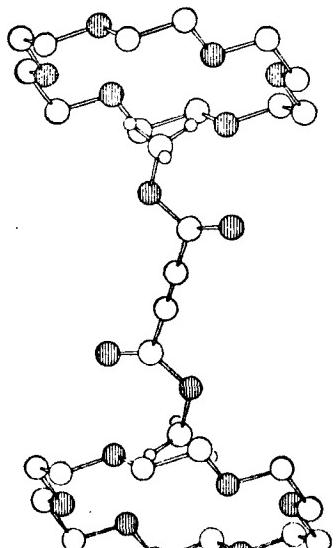


42

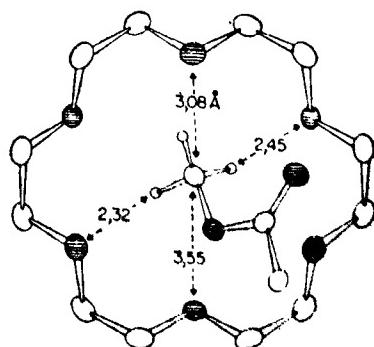


43

тированы внутрь [35]. По-видимому, два атома водорода каждой метильной группы гостя связаны слабой водородной связью с двумя атомами кислорода хозяина, как показано в 45.



44

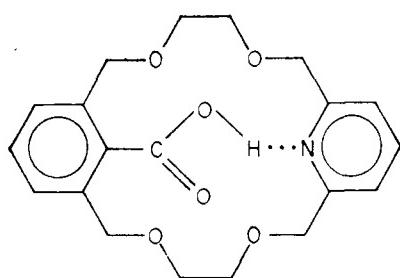


45

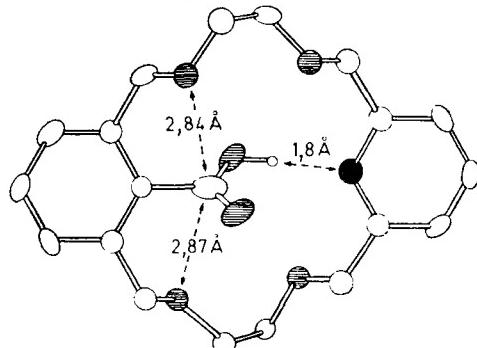
3.8. Внутримолекулярные комплексы

Первичная и вторичная структура белков определяются структурой ковалентных и внутримолекулярных водородных связей между ближайшими аминокислотными остатками. Сходная картина наблюдается для двух внутримолекулярных комплексов, сконструированных при помощи молекулярных КПК-моделей. Структура каркаса такова, что притяжение взаимодополняющих функциональных групп за счет водородной связи и диполь-дипольных сил максимально.

В структуре 46 фрагменты замещенной бензойной кислоты и пиридина расположены в цикле друг против друга, так что группа CO_2H взаимодействует с атомом азота. Данное соединение было синтезировано, и структура его характеризуется формулой 47 [37]. Как и предполагалось, расстояния между карбонильным атомом углерода и ближайшими к нему эфирными ато-



46

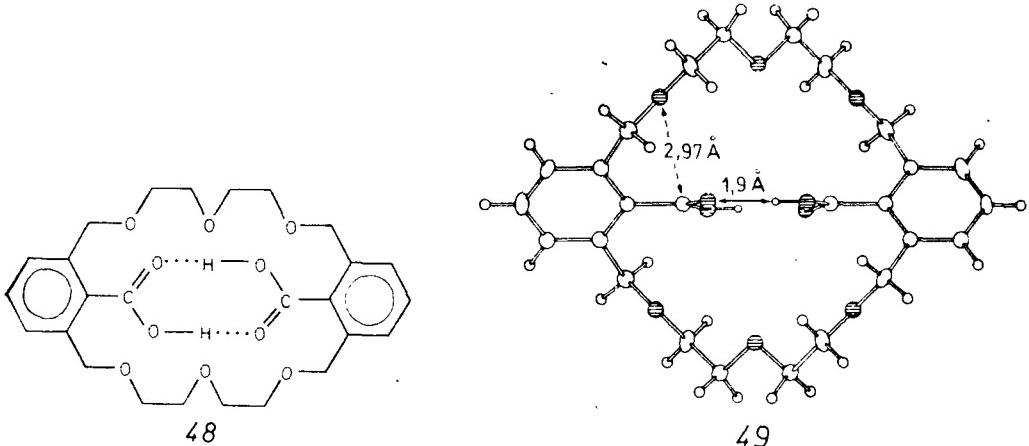


47

мами кислорода (2,84—2,87 Å) значительно меньше, чем обычное вандерваальсово расстояние ($\sim 3,1 \text{ \AA}$). Это подтверждает наличие в 46 взаимодействий $\text{O}\cdots\text{C}=\text{O}$. Подобные взаимодействия широко изучались в других системах [38]. Предполагаемая водородная связь $\text{CO}_2\text{H}\cdots\text{N}$ короткая и линейная (расстояние между атомами N и O составляет 2,66 Å). Структура не является цвиттер-ионной, так как атом водорода находится при карбоксильной группе. Данное соединение является аналогом возможных систем с переносом протона, в которых имеются аналогично расположенные карбоксильные и имидазольные фрагменты, в частности некоторых протеиназ.

В молекулярных моделях внутримолекулярного комплекса 48 две карбоксильные группы стягиваются друг к другу, обеспечивая идеальное расположение для образования водородных связей. Осужден синтез этого соединения [39] и показано, что его кристаллическая структура (49) [40] соответствует предполагаемой. Две карбоксильные группы копланарны и образуют

восьмичленный гетероцикл, включающий два почти линейных участка связей $O—H\cdots O$. В макроцикле имеются четыре эквивалентные взаимодействующие пары $O=C\cdots O$ на расстоянии 2,97 Å друг от друга. Как и в комплексе 47, по крайней мере одна электронная пара каждого эфирного атома кислорода 49 ориентирована внутрь полости, занятой связанными в комплекс



группами. Группы $O—CH_2—CH_2—O$, составляющие часть структуры, находятся в *гоп*-конформации, а группы $CH_2—O—CH_2—CH_2—$ в *транс*-конформации. Две арильные группы в 47 почти параллельны, но смещены на 1,2 Å для увеличения прочности водородной связи. В соединении 49 арильные группы перекручены в противоположных направлениях по отношению к плоскости, в которой расположены карбоксильные группы. Двугранный угол между ними составляет 103° [40]. Приведенные данные демонстрируют согласованность, в целом существующую между ожидаемыми и действительными структурами комплексов гость — хозяин. Применение к молекулярным моделям, полученным на основе изученных кристаллических структур, принципов физической органической химии позволяет разработать структуру новых комплексов, которые, будучи синтезированными, часто имеют ожидаемое строение. Таким образом, работа начинается и завершается изучением кристаллических структур.

4. Сравнение структур свободных и связанных в комплекс хозяев

4.1. Проблема молекулярной организации

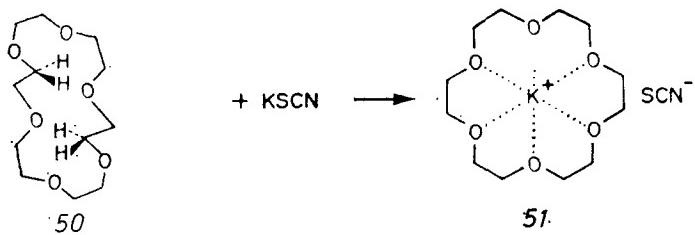
Основная проблема комплексообразования гость — хозяин заключается в том, чтобы однозначно ответить на следующий вопрос: до какой степени гость воздействует на структуру хозяина при комплексообразовании? В воде ион лития собирает

вокруг себя атомы кислорода вплоть до шести молекул воды. В эфирах полиэтиленгликоля группы CH_2CH_2 соединяют атомы кислорода, способные к комплексообразованию с катионами. Хотя в таких хозяевах атомы кислорода связаны каркасом, тем не менее до образования комплекса с соответствующим гостем в конформационном отношении они дезорганизованы. Когда полиэтиленгликоловая цепь замыкается в цикл, как в краун-эфирах, число возможных конформаций резко уменьшается. Действительно, комплексы краун-эфиров устойчивее комплексов своих открытоцепных аналогов на несколько килокалорий на моль. Наличие бициклической структуры в криптандах и накопление жестких фрагментов в гемисферандах еще более ограничивает число конформаций, доступных свободному хозяину. Однако при этом не исключаются конформации с малой или нулевой способностью к комплексообразованию. Только в сферандах конформации свободных хозяев и их комплексов практически одинаковы. В последующих разделах эти положения будут проиллюстрированы сравнением кристаллических структур хозяина и комплекса гость — хозяин.

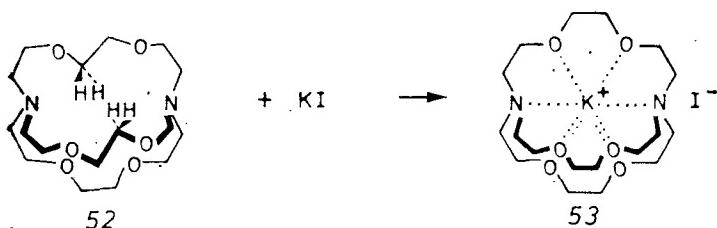
4.2. Реорганизация краун-эфиров и криптандов

Исследование кристаллических структур 18-краун-6 (50) и его комплекса с K^+SCN^- (51), проведенное Дунитцем [23], показало, что хозяин и его комплекс находятся в разных конформациях. Место полости свободного хозяина заполнено двумя ориентированными внутрь CH_2 -группами, а электронные пары двух атомов кислорода направлены наружу в сторону, противоположную центру приблизительно прямоугольной структуры, принимаемой свободным краун-эфиром. Таким образом, свободный хозяин не имеет ни формы краун-эфира, ни полости. Только когда атомы кислорода вступают во взаимодействие с гостем, например с K^+ или CH_3 -группами в $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{CH}_3$, как в 44, только тогда и образуется *заполненная полость*. Лишь наличие гостя в комплексе вынуждает электронные пары донорных атомов сойтись в центре крауноподобной структуры. Иными словами, при комплексообразовании *гость конформационно реорганизует хозяина*. Роль гостя способны играть многие растворители.

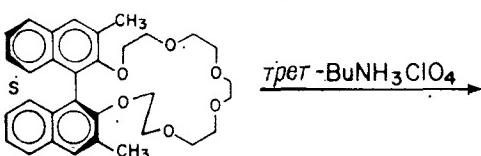
Аналогичная реорганизация происходит, когда [2.2.2] криптанд Лена образует комплекс с KI . Исследование кристаллической структуры свободного хозяина 52, проведенное Вейсом [24], показало, что середину бициклической структуры занимают две метиленовые группы и неподеленные пары двух атомов кислорода направлены наружу. При образовании «капсульного комплекса» с K^+ в качестве гостя хозяин реорганизуется так, что образуется полость, заполненная ионом калия, «выстлан-



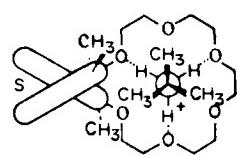
кристаллические структуры



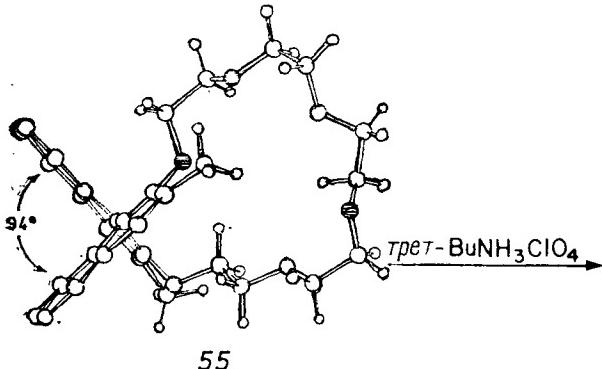
кристаллические структуры



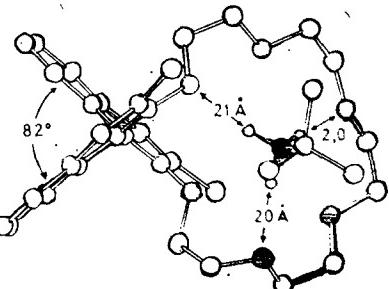
Молекулярная модель хозяина



Молекулярная модель Комплекса



кристаллическая структура хозяина



кристаллическая структура комплекса

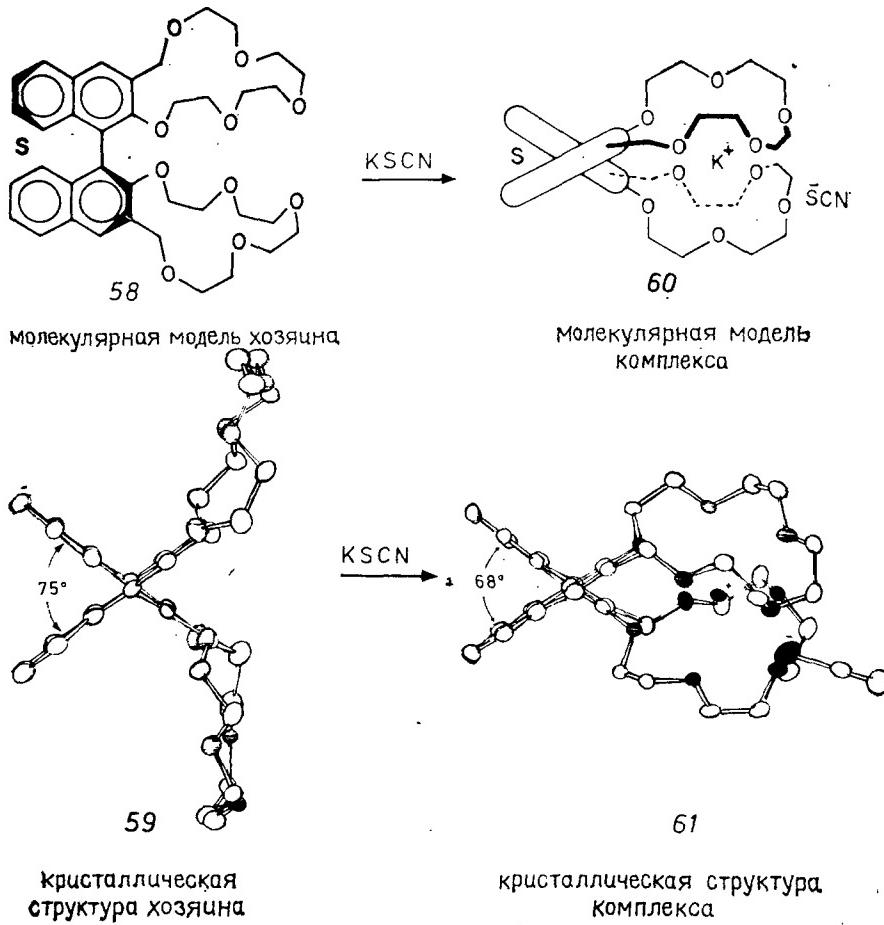
ная» 28 электронами. Таким образом, в случае как краун-эфира, так и криптанда при комплексообразовании гость вытесняет две метиленовые группы из середины свободного хозяина и фокусирует неподеленные электронные пары на центр занятой им полости.

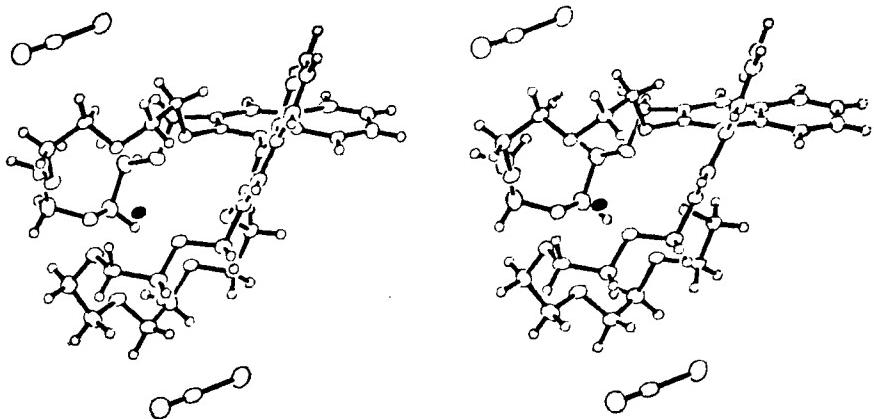
Комплексообразование с циклическими полиэфирами, содержащими дипафтильные фрагменты, сопровождается реорганизацией иного типа. Так, в кристаллической структуре 55 [41] хо-

зяина 54 [20] центр макроцикла занят двумя атомами водорода ориентированной внутрь CH_2 -группы. Предполагалось, что соединение 54 при обработке $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+ \text{ClO}_4^-$ образует комплекс 56 [42], структура которого представлена формулой 57 [41]. В 57 все атомы кислорода направлены внутрь к NH_3^+ -группе, и связь C—N практически перпендикулярна плоскости макроцикла. Как и ожидалось, торсионные углы H—C—N—H составляют около 60° , и метильная группа хозяина расположена между двумя метильными группами гостя и контактирует с ними, образуя своеобразное «зубчатое зацепление». Данный комплекс типа «насест» удерживается вместе тремя водородными связями $\text{N}^+—\text{H}\cdots\text{O}$, расположенными в виде треножника, и тремя связями $\text{N}^+…\text{O}$ [41].

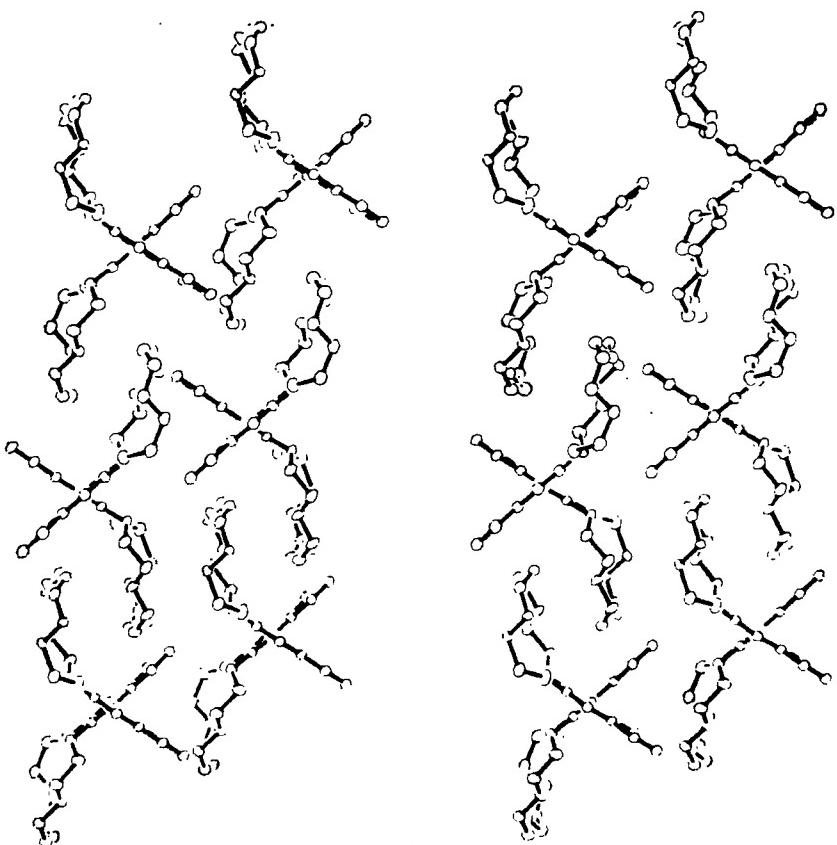
4.3. «Шарнирная» реорганизация хозяина

В молекулярных моделях хозяина 58 две макроциклические полиэфирные системы соединены «шарниром» из связи арил—арил и образуют структуру типа «челюсти» [28]. Формула 59 представляет кристаллическую структуру соединения 58 [43].





62



63

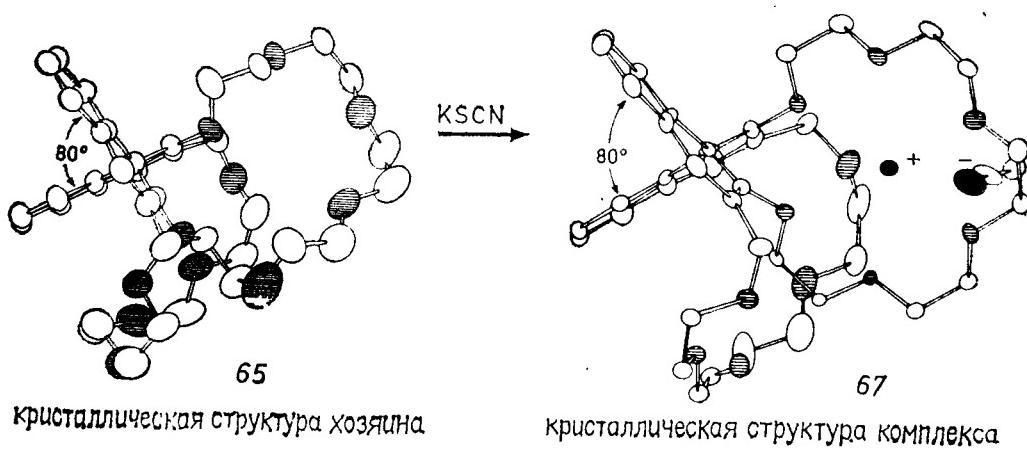
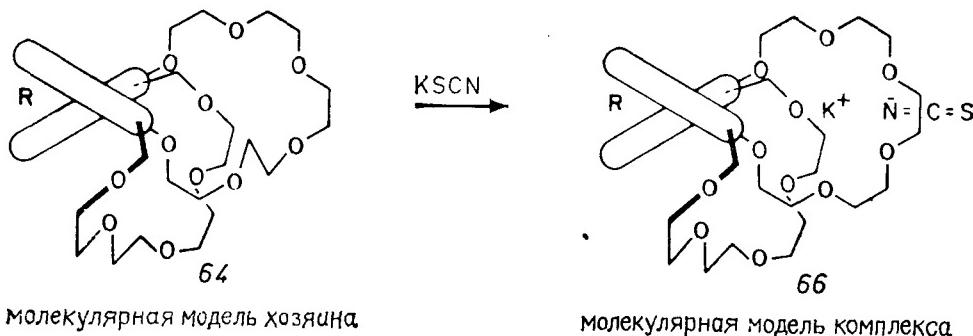
В структуре 59 «челюсти» широко открыты, и атомы кислорода направлены в разные стороны. В молекулярных моделях комплекса 58 с KSCN все десять атомов кислорода собраны вокруг иона K^+ , и их электроны сфокусированы на этом ионе, как и в 60 [28]. В кристаллической структуре данного комплекса, представленной 61, «челюсти» смыкаются на ионе K^+ , что придает комплексу капсульный тип [43]. Все десять атомов кислорода

находятся в контакте с гостем, и их электронные пары направлены на него. Роданид-анионы с ионом K^+ не связаны. Два наиболее близко расположенных аниона, как показано в стереоизображении 62, находятся вне комплекса, на расстоянии более 6 Å от любого катиона. Внешняя поверхность полости в 61 и 62 совершенно липофильна. Здесь также гость организует полость хозяина в процессе комплексообразования.

В кристаллах соединения 58, содержащих обе энантиомерные формы представленной формулой 59 структуры, цикл 16-краун-5 в каждой из «челюстей» молекулы расположен близко к аналогичному циклу в другой «челюсти» соседней энантиомерной молекулы. Таким образом, каждая молекула как бы «жмет руки» двум своим соседям, образуя тянущиеся через весь кристалл бесконечные цепи, как показано в 63 [43].

4.4. «Шарнирная» и «поясная» реорганизация хозяина

Хозяин 64 отличается от 54 только тем, что вместо двух метильных групп, присоединенных к 1,1'-динафтильному фрагменту в положениях 3,3', он имеет в этом месте мостиковую группу $(CH_2OCH_2)_5$ [28]. Как в молекулярных моделях (64), так



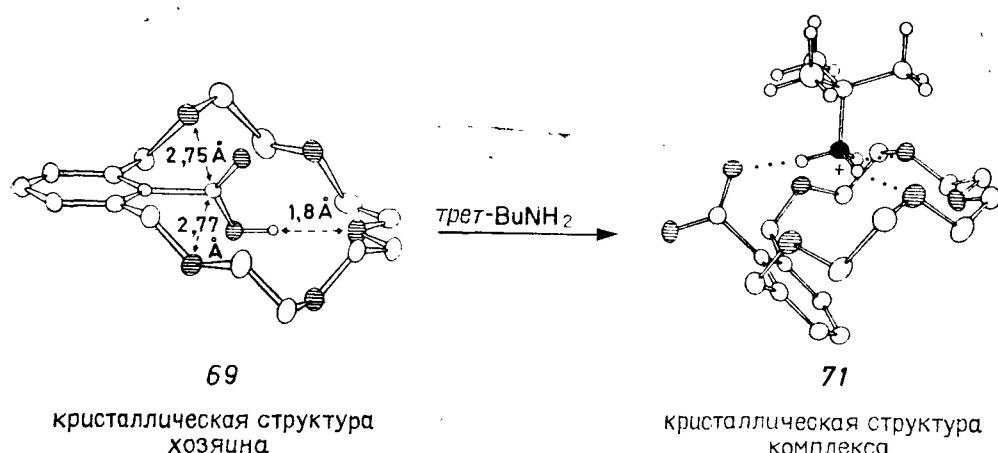
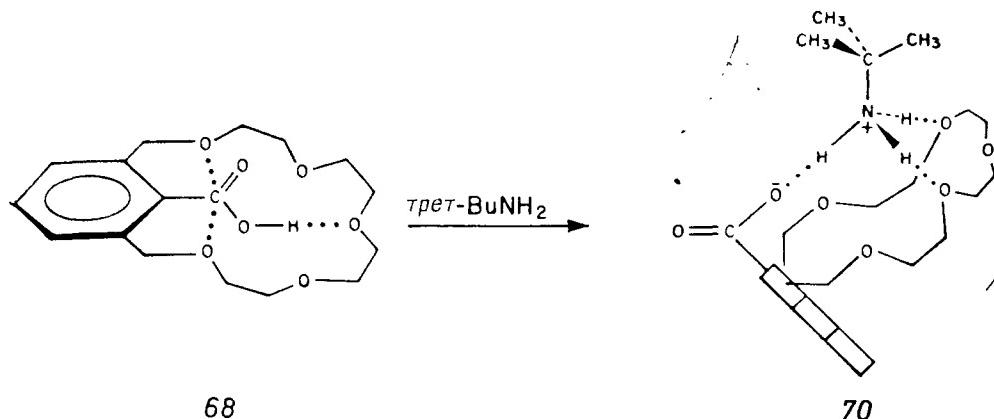
и в кристаллической структуре (65) [43] электронные пары атомов кислорода не сфокусированы, и центр потенциальной полости занят атомами водорода ориентированной внутрь CH_2 -группы. Однако в комплексе данного хозяина с KSCN , как показывают молекулярные модели (66) [28] и кристаллическая структура (67) [43], электронные пары семи атомов кислорода сфокусированы на ионе K^+ . Шесть из этих атомов кислорода являются частью мостика, присоединенного к 3,3'-положениям 1,1'-динафтильной системы, а седьмой атом кислорода — «дном» заполненной ионом калия полости. Данный комплекс относится к типу «гнездо». Указанный седьмой атом кислорода расположен как бы в «поясе», соединяющем 3,3'-положения динафтильной группы. Остальная часть мостика лишь удерживает этот атом кислорода в нужном месте. Роданид-анион координирует ион калия при помощи своего атома азота с той же стороны макроцикла, что и седьмой атом кислорода. Расстояние $\text{K}^+ \cdots \text{NCS}$ равно 2,76 Å, что меньше, чем у трех связей $\text{K}^+ \cdots \text{O}$ [43].

4.5. От внутримолекулярной к межмолекулярной реорганизации комплекса

Соединение 68 — это внутримолекулярный комплекс, в котором карбоксильная группа занимает полость макроцикла [44]. Наличие в кристаллической структуре (69) [45] водородной связи $\text{OH} \cdots \text{O}$ и малые расстояния $\text{O} \cdots \text{C=O}$ подтверждают характеристики, которые были предсказаны при изучении молекулярных моделей. При обработке 68 ($\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$ образуется межмолекулярный комплекс, который, как позволяют предположить молекулярные модели, может иметь строение 70 [41]. Кристаллическая структура этого вещества изображена формулой 71 [46]. Комплекс представляет собой соль. Из 71 видно, что три почти линейные водородные связи $\text{N}^+ \cdots \text{H} \cdots \text{O}$ расположены, как обычно, в форме треножника. Один из трех атомов кислорода, связанных водородной связью, принадлежит карбоксилат-аниону, который взаимодействует с группой $\text{N}^+ \cdots \text{H}$ гостя, занимая при этом положение, перпендикулярное арильной группе. Последняя поворачивается вокруг своих двух связей $\text{Ag} \cdots \text{CH}_2$ более чем на 90° (сравни 69 и 71). Таким образом, при взаимодействии с внешним гостем 68 претерпевает конформационную реорганизацию, принимая структуру, дополняющую структуру гостя.

Комплекс 71 относится к типу «насест». Как и в других комплексах $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$, связь $\text{C} \cdots \text{N}$ почти перпендикулярна плоскости, в которой расположены атомы кислорода. Торсионные углы связей $\text{C} \cdots \text{C} \cdots \text{N} \cdots \text{H}$ близки к 60°, так же как и все торси-

онные углы C—C—C—H в трет-бутильной группе. Иными словами, в $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ заместители при связях C—N и C—C находятся в скошенных (синклинальных) конформациях. Если смотреть на ион по направлению связи C—N, то три из девяти метильных атомов водорода находятся в псевдоаксиальном положении (направлены в сторону от атома азота), а остальные шесть псевдоэкваториальны (см. 71) [46]. В структурах 21, 36,

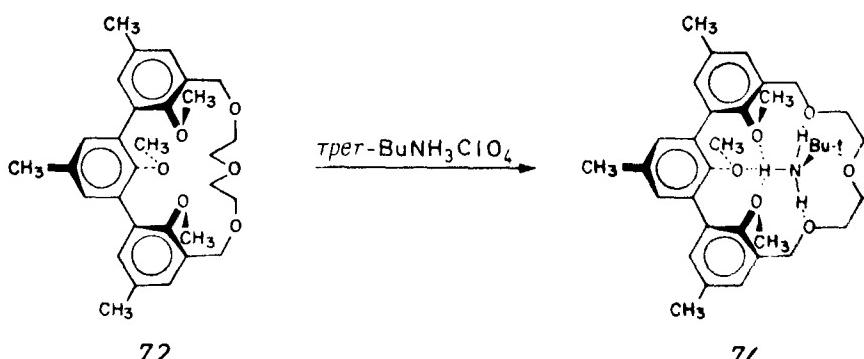


57 и 75 группа $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ находится в той же конформации. В кристаллической структуре $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3\text{Cl}$ конформация та же самая [47]. Таким образом, такая конформация неотъемлемо присуща этому гостю. Интересно, что ион $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ изостеричен $(\text{CH}_3)_4\text{C}$, который, вероятно, также находится в склоненной (синклинальной) конформации.

4.6. Гемисферанд, частично организованный перед комплексообразованием

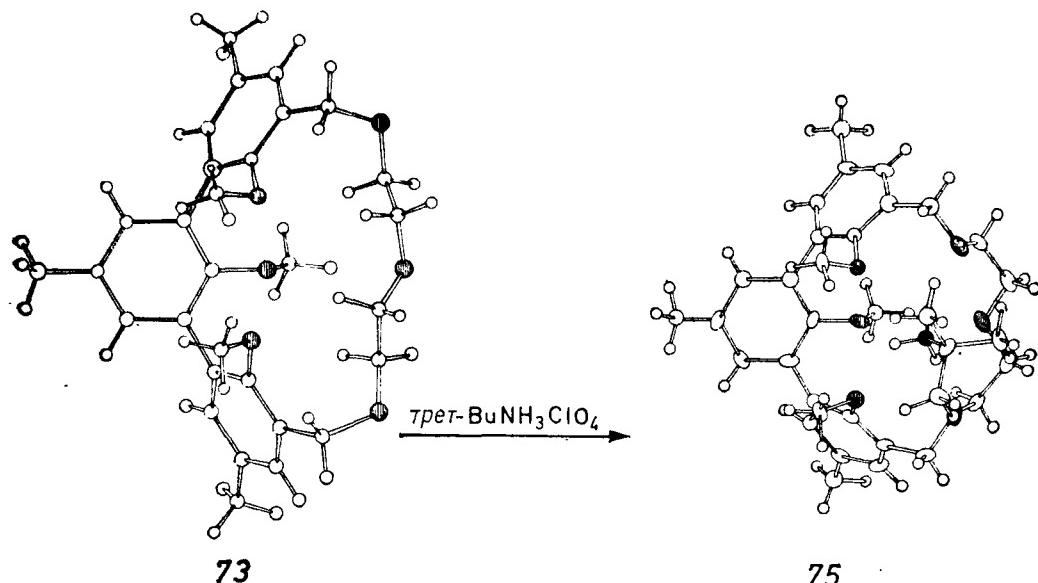
В молекулярных моделях гемисферанда 72 [5] три метоксигруппы конформационно напряжены, как показано ниже. Однако в диэтиленгликольном мостице метиленовые группы конформационно подвижны, так что атомы кислорода могут быть ориентированы внутрь или наружу. Например, в структуре 72 протоны двух метиленовых групп занимают центр системы, и неподеленные электронные пары атомов кислорода мостика ориентированы наружу. В кристаллической структуре 73 [48] неподеленные электронные пары трех арильных атомов кислорода направлены друг к другу, две группы $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ находятся в анти-конформации, метиленовые протоны занимают часть полости, а неподеленные электронные пары атомов кислорода направлены вне полости.

При обработке соединения 72 $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ образуется комплекс, который в соответствии с молекулярными моделями может иметь либо структуру 74, либо альтернативную структуру, в которой гость связан водородной связью с противоположной стороной макроцикла [5]. Кристаллическая структура (75) [43] показывает, что ион $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$ связан с плоскостью, из которой выступают две метоксигруппы, образуя структуру типа «насест». Две водородные связи $^+\text{N}-\text{H}\cdots:\text{O}$ практически линейны и включают атомы кислорода диэтиленгликольного мостика. Третий протон $^+\text{N}-\text{H}$ -группы приближается к трем атомам кислорода групп ArOCH_3 , образуя, на первый взгляд то, что можно было бы назвать новой *разветвленной* (*тройной*) водородной связью, но лучше — расщепленной водородной связью. Структура 76 — это стереоскопический вид комплекса [43].



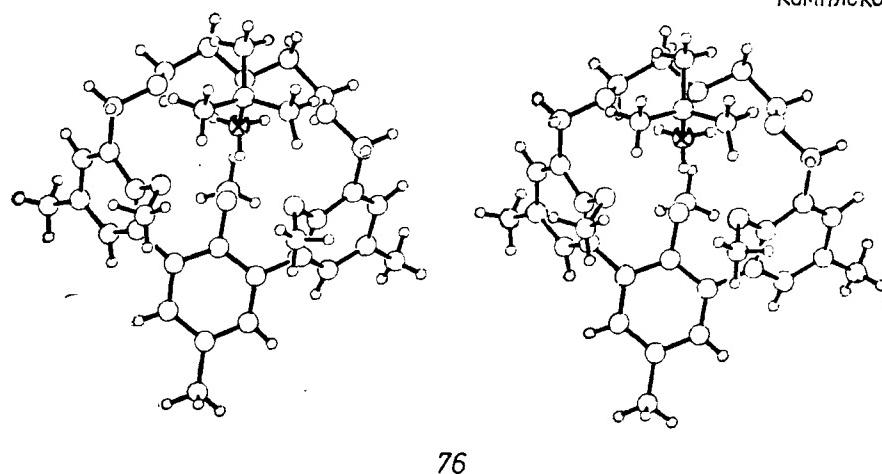
Молекулярная модель хозяина

Молекулярная модель комплекса



Кристаллическая структура хозяина

Кристаллическая структура комплекса



76

Определенную информацию может дать сравнение молекулярных размеров хозяина и комплекса (рис. 2). При комплексообразовании расстояние до атома кислорода псевдо-*ортоп*-CH₃O-группы меняется весьма незначительно, но расстояние до атома кислорода в псевдо-*мета*-положении меняется от 3,56 до 3,96 Å. Расстояние между атомами кислорода в группе O—CH₂—CH₂—O уменьшается от 3,61 Å в свободном лиганде до 2,89 Å в комплексе. Две арильные группы, расположенные по бокам центрального арильного заместителя, в свободной молекуле-хозяине более планарны, чем в комплексе. При комплексообразовании угол поворота этих внешних арильных циклов вокруг осей CH₃C₆H₅O увеличивается от 3 до 7°. Таким обра-

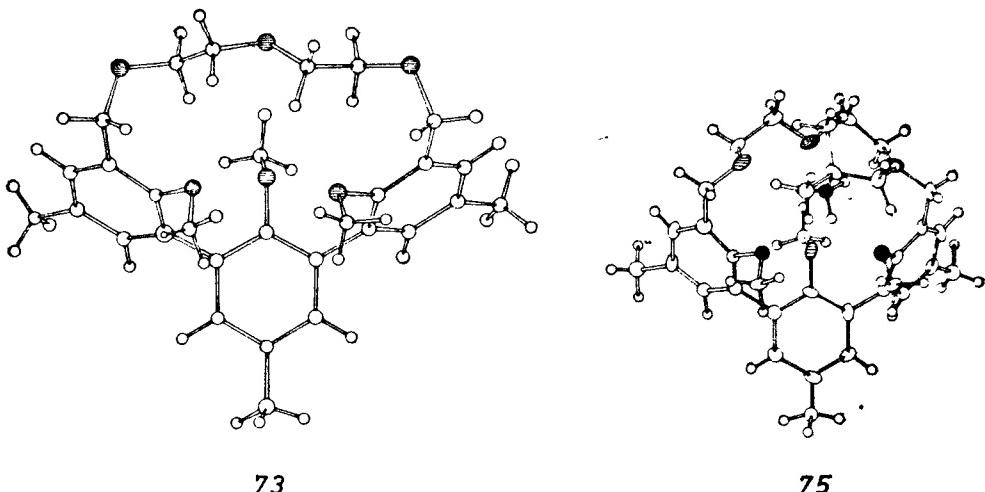


Рис. 2. Средние геометрические параметры молекулы гемисферанда и его комплекса.

Параметр	73	75
Расстояние между атомами кислорода, Å		
псевдо-ортого	2,84	2,83
псевдо-мета	3,56	3,96
OCH ₂ CH ₂ O	3,61	2,89
OArCH ₂ O	3,58	3,08
Валентный угол Ag—O—CH ₃ (нормальный угол равен 118°), град.	115	113
Угол изгиба внешних арильных групп по оси CH ₃ —O—Ag, град.	2,9	7,0
Угол между связью Ag—Ag и плоскостью присоединенной половины внешнего арильного цикла, град.	2,4	9,6
Угол между связью Ag—O и плоскостью, проходящей через 1,2,6-атомы углерода центрального арильного фрагмента, град.	1,7	2,5
Угол между плоскостью C—O—C и плоскостью центрального арильного фрагмента, град.	82	88
Двугранные углы Ag—Ag, град.	58	57

зом, в комплексе в отличие от свободного соединения эти арильные группы деформированы гораздо сильнее.

Свободная энергия образования комплекса 75 в растворе хлороформа составляет около 1 ккал/моль, что больше, чем у комплекса 21 [комплекс (CH₃)₃CNH₃ClO₄ и 2,3-нафто-18-краун-6 [5]]. Несмотря на «складывание» арильных групп в процессе образования комплекса 74, данный комплекс несколько устойчивее, чем комплекс 21. Насколько данное увеличение

устойчивости обусловлено энтропийными факторами (поскольку данный гемисферанд предварительно более организован, чем хозяин в комплексе 21), а насколько — энタルпийными, до настоящего времени неясно. Вполне возможно, что расщепленная водородная связь в 74 необычно прочна. Этот факт (если он имеет место) может объясняться тем, что введение атома водорода с частичным положительным зарядом между тремя атомами кислорода частично компенсирует отталкивание их неподеленных электронных пар. Повышенная прочность комплекса может быть также вызвана тем, что атомы кислорода в псевдо-*мета*-положениях гемисферанда значительно ближе друг к другу (примерно на 20%), чем соседние атомы кислорода в соединении 21 и других краун-эфирах.

4.7. Сферанд, организованный до комплексообразования

В предельном случае хозяин перед комплексообразованием жестко организован. Если подобные соединения предназначены для образования комплексов с катионами металлов, они должны содержать жесткие сферические полости, «выстланные» электронными парами гетероатомов, так что при комплексообразовании не происходит конформационной реорганизации.

Хозяин 77 — это сферанд-прототип, содержащий шесть метоксигрупп в шести бензольных кольцах, соединенных друг с другом в положениях 2,6. В соединении 77 циклогексаариленовая структура является основой для шести гетероатомов, смыкающихся друг с другом. Единственная молекулярная КПК-модель 77, которую удается построить, — это модель с октаэдрическим расположением атомов кислорода вокруг полости, «выстланной» 24 электронами. Нижний предел размера полости определяется расстоянием контакта атомов кислорода, а верхний — стремлением бензольных колец и непосредственно связанных с ними атомов к копланарности. Полость слишком мала для размещения молекул растворителя или обращенных внутрь метильных групп, соединенных с атомами кислорода. Поэтому метильные группы метокси-фрагментов направлены в противоположную центрам циклов сторону — три в одну и три в другую. Модель 76 обладает D_{3d} -симметрией, аналогичной симметрии циклогексана в конформации «кресло». Можно сказать, что шесть метильных групп, соединенных с атомами кислорода, являются аксиальными, а шесть метильных групп в *пара*-положениях бензольных колец — экваториальными. В соединении 77 атомы кислорода находятся среди связей C—H. Неподеленные электронные пары этих атомов не могут взаимодействовать с растворителями или потенциальными катионами-гостями, если они не вошли в полость. Таким образом, *даный сферанд может образовывать только «капсульные комплексы»* [4].

В зависимости от величин двугранных углов арил — арил, а также от степени отклонения от планарности и валентных углов от их нормальных величин размер полости в молекулярных моделях 76 колеблется от 1,3 до 2,0 Å. Если диаметр полости превышает 2,0 Å, электронные пары атомов кислорода начинают фокусироваться не внутри полости, а на ее поверхности или над ней. В интервал размеров полости попадают размеры ионов Li^+ и Na^+ . Поэтому предполагалось, что возможен синтез комплексов, таких, как сферат* хлорида лития (79). Соединения 77 и 79 были синтезированы. Их ПМР-спектры согласуются с ожидаемой структурой, обладающей D_{3d} -симметрией [4], а кристаллические структуры представлены формулами 78 и 80 [43]. Получен также сферат соответствующей соли натрия [4]. Его кристаллическая структура подобна структуре сферата соли лития [43]. Обращает внимание сходство этих структур со снежинками.

На рис. 3 приведены внутримолекулярные расстояния в сферанде 78 и сферате хлорида лития, определенные при исследовании их кристаллических структур. Если принять, что в этих соединениях радиус атома кислорода составляет 1,40 Å, то диаметр полости свободного лиганда составляет 1,62 Å, а в его комплексе с Li^+ — 1,48 Å. Если принять ту же величину радиуса атома кислорода, то диаметр полости, занимаемой ионом Li^+ в комплексе LiI с [2.1.1] криптаном, тоже равен 1,48 Å [24]. В соединении 78 каждая из шести арильных групп согнута по оси $\text{O}—\text{Ag}—\text{CH}_3$ на 6,3°, а в соединении 80 — только на 2,6°. В сферанде 78 шесть атомов кислорода смешены по отношению к плоскостям арилов на 0,20 Å каждый, а в комплексе 80 — только на 0,07 Å. Таким образом, в свободном лиганде шесть арильных групп значительно более напряжены, чем в комплексе. При комплексообразовании величина арильной деформации уменьшается, что составляет часть движущей силы процесса. Данная деформация и напряжение, несомненно, связаны с взаимным отталкиванием неподеленных электронных пар атомов кислорода в свободном сферанде. Увеличение расстояния между атомами кислорода достигается в свободном лиганде за счет деформации арильных циклов и экзоциклических валентных углов. Когда в полости находится катион, электрон-электронное отталкивание хотя полностью и не устраняется, но до некоторой степени компенсируется силами притяжения, атомы кислорода сближаются, арильные циклы и присоединенные к ним атомы кислорода становятся более планарными и их энергия уменьшается.

* Название "сферат" образовано по аналогии с "криптат" и "подат". —
Прим. перев.

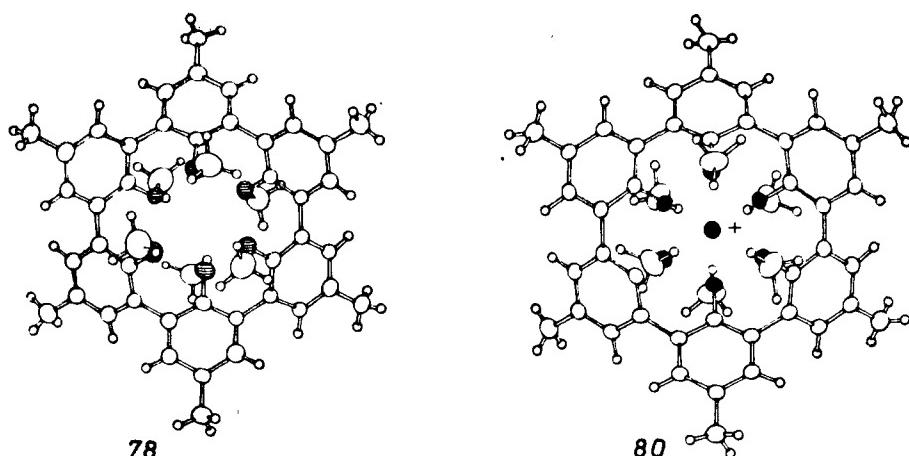
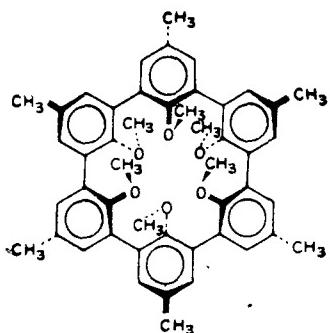


Рис. 3. Геометрические параметры типичного сферанда и его комплекса с хлоридом лития.

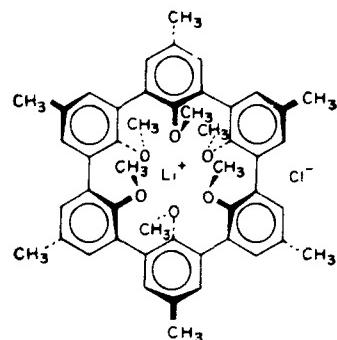
Параметр	78	80
Диаметр полости, Å	1,62	1,48
Расстояние между атомами кислорода, Å		
псевдо-ортого	2,92	2,78
псевдо-мета	3,32	3,24
псевдо-пара	4,42	4,28
Расстояние между атомом кислорода и плоскостью присоединенного арильного цикла, Å	0,20	0,07
Угол между связью Ag—O и плоскостью, проходящей через 1,2,6-атомы углерода арильного цикла, град.	0,6	1,2
Валентный угол Ag—O—CH ₃ (нормальный угол равен 118°), град.	115	112
Угол между плоскостью C—O—C и плоскостью арильного цикла, град.	62	85
Угол деформации арильного цикла по оси O—Ag—CH ₃ , град.	6,3	2,6
Углы между связями Ag—Ag и плоскостями половин присоединенных арильных циклов, град.	0,4 и 4,7	3,2 и 3,4
Двугранные углы Ag—Ag, град.	51,8	56,3

Интерес представляет также упаковка сферата хлорида лития 80 в кристаллах [43]. Каждый катион лития окружен восемью хлорид-анионами, а каждый хлорид-анион — восемью катионами лития, и между ионами расположены сферанды. Хлорид-ионы расположены между тремя метоксигруппами с одной стороны и тремя — с другой. Таким образом, имеются параллельные ряды молекул. В пределах каждого ряда оси молекул коллинеарны. Это видно на стереоизображении 81 комплекса 80, которое снято под углом 10° от оси 3 молекулы. Со стороны

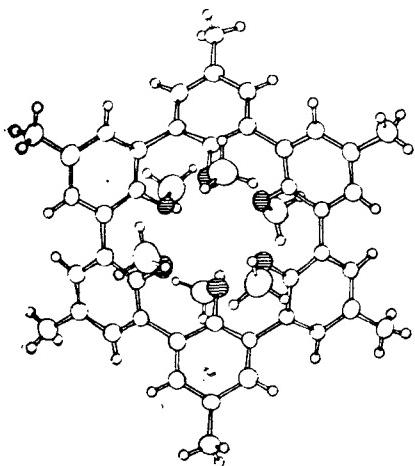


молекулярная модель хозяина
(сферанд)

$\xrightarrow{\text{LiCl}}$

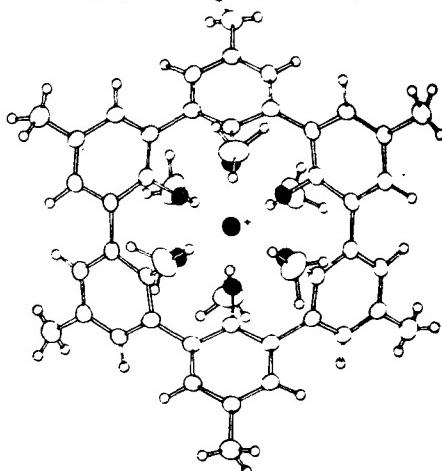


молекулярная модель комплекса
(сферат хлорида лития)

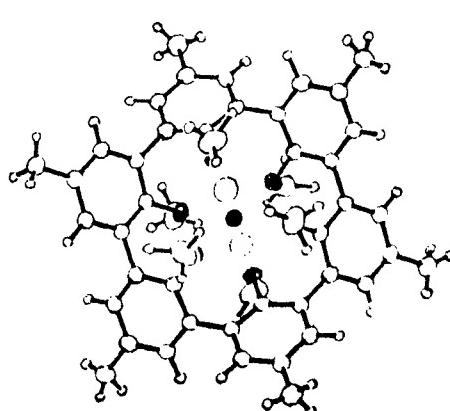
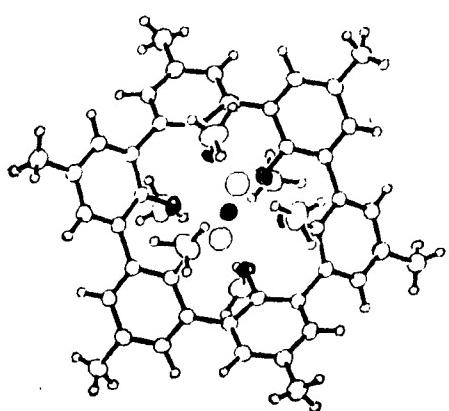


кристаллическая структура
хозяина (снежинка)

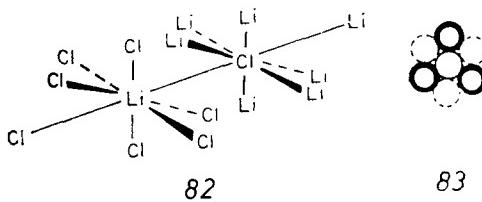
$\xrightarrow{\text{LiCl}}$



кристаллическая структура
комплекса



кристаллическая структура 80 напоминает составленные из песочных часов колонны, причем роль «перемычки» («талии») играет фрагмент $(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-(\text{CH}_3)_3$, а роль «плеч» — $(\text{ArO})_3\text{Li}^+(\text{OAr})_3$. Расположение параллельных колонн таково, что каждая «талия» окружена тремя «плечами» и каждое «плечо» — тремя «талиями». Расстояние между ближайшими ионами Li^+ и Cl^- по оси $[(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-(\text{CH}_3)_3(\text{ArO})_3\text{Li}^+(\text{OAr})_3]_n$ составляет 5,26 Å, а между «ближайшими» ионами Li^+ и Cl^- , находящимися на разных осях, — 10,73 Å. Упаковка ионов Li^+ и Cl^- отражает наличие оси симметрии третьего порядка. Пространственные соотношения в кристалле (и каждой его молекуле), где один ион Li^+ окружен восемью ионами Cl^- , а каждый ион Cl^- — восемью ионами лития, показаны на схеме 82. 83 представляет поперечное сечение семи непрерывных колонн молекул в кристалле. Три кружка, изображенные жирными линиями, представляют сечения, расположенные над плоскостью рисунка, круг, изображенный тонкой чертой, — в плоскости рисунка, а круги, изображенные штрихами, — сечения, расположенные ниже плоскости рисунка. В центре каждого круга находится катион лития [43].



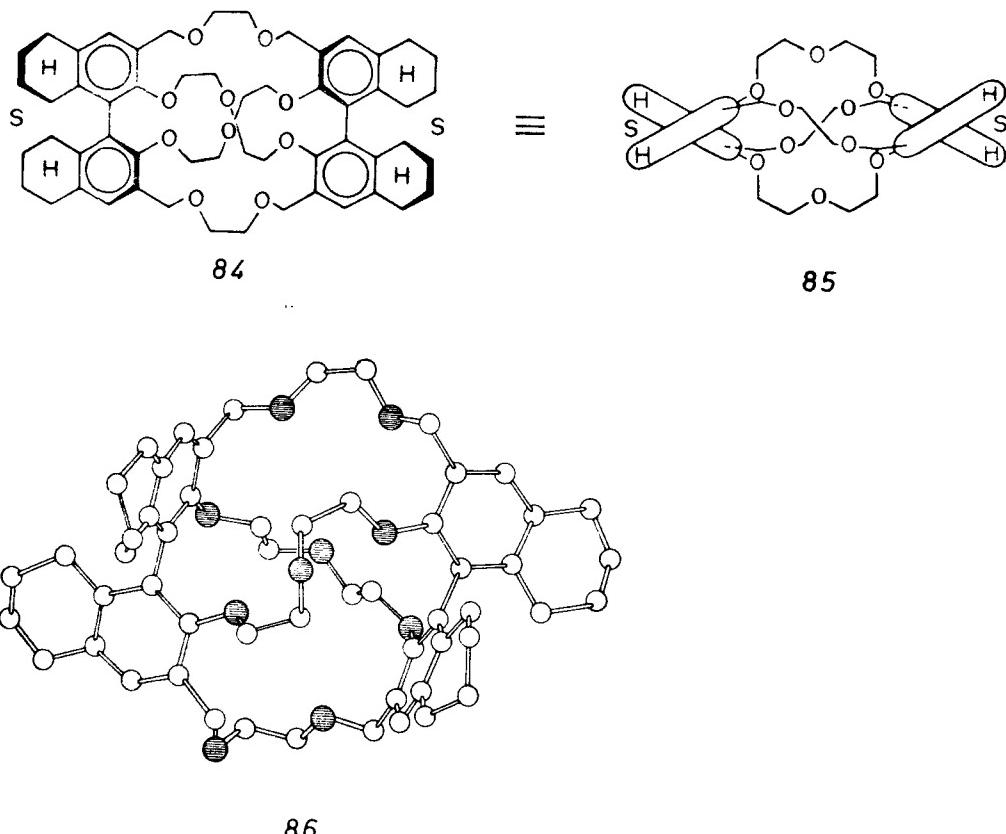
Диаметр Na^+ равен 1,76 Å. Для того чтобы разместить этот ион в кристаллической структуре сферата натрия 78, полость сферанда должна расширяться от 1,62 Å в свободном лиганде до 1,76 Å в комплексе. Это приводит к дополнительному напряжению в ужे и так сильно напряженной структуре и сопровождается изменением величин двугранных углов $\text{Ag}-\text{Ag}$ 52° в свободном лиганде до 60° в комплексе с Na^+ , что вызвано необходимостью разместить катион большого размера [43].

4.8. Хозяин, сопротивляющийся реорганизации

Синтез соединения 84 был стимулирован тем обстоятельством, что молекулярные модели предсказывали наличие в нем полости, величина которой достаточна для одновременного размещения двух ионов Na^+ или K^+ [28]. Структура 85 представляет поперечное сечение данного соединения, в котором все атомы кислорода обращены внутрь, так что их неподеленные электронные пары «выстилают» яйцеобразную полость. Кристаллическая структура соединения представлена 86 [48]. Она

также демонстрирует стремление хозяев по возможности самим заполнять собственные полости. В структуре 86 электроны пяти из десяти атомов кислорода направлены от центра молекулы, и потенциальная полость заполнена обращенными внутрь протонами CH_2 -групп.

Данное соединение является плохим комплексообразователем для катионов щелочных металлов [28], и кристаллические комплексы не были выделены. По всей вероятности, энергия, требуемая от гостей, для реорганизации данного хозяина, заключающейся в разворачивании неподеленных электронных пар атомов кислорода внутрь полости, слишком велика. Комплексы, образуемые соединением 84, относятся к типу «настёк» или в лучшем случае «гнезда», но не являются «капсульными».



5. Подробное сравнение структур

5.1. Геометрия 1,1'-диарильных фрагментов

Большинство хозяев и их комплексов, исследованных методами рентгеноструктурного анализа, содержат 1,1'-диарильные фрагменты с атомами кислорода, присоединенными к ним в по-

ложениях 2,2', и часто с атомами углерода, присоединенными в 3,3'-положениях. В данном разделе рассматриваются аналогии и различия в геометрии этих фрагментов. При сравнении хозяев, гостей и комплексов удобно пользоваться сокращенными формулами. В этих формулах М обозначает метильную группу; D—1,1'-динафтильный фрагмент, замещенный в 2,2'-положениях атомами кислорода, а в 3,3'-положениях — H, CH₃, CH₂ или O; E—CH₂CH₂; Nap—2,3-дизамещенный нафталин; Руг—2,6-ди-замещенный пиридин; BCO₂H—2,6-дизамещенную бензойную кислоту; MBOM—2,6-дизамещенный 4-метиланизол.

В табл. 1 приведены некоторые геометрические характеристики хозяев и их комплексов. Двугранные углы Ag—Ag дифтильного фрагмента изменяются в пределах от 68 до 108°. Нижнее значение 68° наблюдается в комплексе со структурой «сомкнутых челюстей» D[CH₂(OEOE)₂O]₂·KSCN (60) и, по-видимому, обусловлено притяжением иона K⁺, стягивающего «челюсти» вместе. В свободном соединении 59 величина этого двугранного угла равна 75°, что аналогично ряду других соединений. Верхнее значение 108° относится к одному из двух дифтильных фрагментов комплекса D(OEOEO)₂D·C₆H₅CH(CO₂M)NH₃PF₆ (39), при конструировании которого было предусмотрено отсутствие дополнительных конфигурационных взаимодействий гость — хозяин. Большая величина двугранного угла обусловлена плохим соответствием гостя и хозяина. Величины двугранных углов в случае других хозяев и комплексов находятся в интервале 75—94°. Кристаллические структуры как хозяина, так и комплекса изучены для трех систем: в двух случаях в комплексах двугранные углы меньше, а в одном случае они одинаковы в хозяине и комплексе.

Двугранные углы Ag—Ag дифенильных фрагментов, приведенные в табл. 1, колеблются от 52 до 58° в гемисферанде, сферанде и их комплексах. Комплексообразование (MBOM)₃(CH₂OЕ)₂O с M₃CН₃ClO₄ не приводит к изменению двугранных углов, которые и в хозяине (73), и в комплексе (75) равны в среднем 58°. При комплексообразовании (MBOM)₆ с LiCl величина шести эквивалентных двугранных углов возрастает от 52 до 56°.

Все арил-арильные связи до некоторой степени деформированы. Степень этой деформации выражается величиной «изгиба», приведенной в табл. 1. «Изгиб» — это сумма абсолютных величин отклонений от 90° углов, образованных арил-арильной связью и перпендикуляром к плоскости арильной группы. В хозяевах и их комплексах, таких, как 55, 57, 24 и 59, макроциклические системы которых в соответствии с молекулярными КПК-моделями свободны от напряжений, величина «изгиба» колеблется в пределах 0,2—4,3°. В «стянутом» хозяине (65)

Таблица 1. Геометрия 1,1'-динафтильных и 1,1'-дифенильных фрагментов

Хозяин	Гость	Противоион	Номер комплекса	Угол Ar—Ar, град.	
				дву- гран- ный ^b	«из- гиба» ^c
M ₂ D(OEOEO) ₂ E	Нет	Нет	55	94	3,3
M ₂ D(OEOEO) ₂ E	M ₃ CNH ₃ ⁺	ClO ₄ ⁻	57	82	2,0
O(EOECH ₂) ₂ D(OEOEO) ₂ E	Нет	Нет	65	80	12,1
O(EOECH ₂) ₂ D(OEOEO) ₂ E	K ⁺	SCN ⁻	67	80	14,1
D[CH ₂ (OEOE) ₂ O] ₂	Нет	Нет	59	75	1,7
D[CH ₂ (OEOE) ₂ O] ₂	K ⁺	SCN ⁻	61	68	5,1
D[(OEOEO) ₂ E] ₂	+H ₃ N(CH ₂) ₄ NH ₃ ⁺	PF ₆ ⁻	24	78	0,2
O(EOECH ₂) ₂ D(OH) ₂	H ₂ O	Нет	43	79	7,3
D(OEOEO) ₂ D	C ₆ H ₅ CH(CO ₂ M)NH ₃ ⁺	PF ₆ ⁻	39	108 83	8,2 4,3
(MBOM) ₆	Нет	Нет	78	52	10,4
(MBOM) ₆	Li ⁺	Cl ⁻	80	56	8,6
(MBOM) ₃ (CH ₂ OE) ₂ O	Нет	Нет	73	58	6,8
(MBOM) ₃ (CH ₂ OE) ₂ O	M ₃ CNH ₃ ⁺	ClO ₄ ⁻	75	57 ^k	17,4 ^k

^a D — 1,1'-динафтильный фрагмент, замещенный в 2,2'-положениях атомами кислоты, замещенный в 1-, 2-, 3- и 5-положениях В, ОМ, В или CH₂ и М соответственно.

^b Угол, образованный нормалями к плоскости арильных циклов.

^c Сумма абсолютных отклонений углов между нормалями к плоскостям арильных циклов.

^Г Расстояние между атомами кислорода в 2- и 2'-положениях 1,1'-арильных фрагментов.

^Д(+) означает отклонение в направлении центра полости лиганда, (—) — в обратном.

^е Связана в полости водородной связью.

^ж Связана межмолекулярной водородной связью.

^з Атомы углерода соединенных бензольных колец.

^и CH₃-группы в *пара*-положениях к OCH₃-группам, усредненное в гемисферандах.

^к Два типа Ar-групп. Величины для них близки и усреднены.

^л Присоединенные CH₂-группы и атомы углерода Ar.

^м Только боковые Ar. Для центрального Ar максимальное отклонение 0,00 Å.

^н Только боковые Ar. Для центрального Ar +0,07 Å.

^о Только атомы углерода боковых Ar. Для соединенных CH₂-групп —0,15 Å. Для

и их 2,2'- и 3,3'-атомов в лигандах и их комплексах^a

Расстояние O...O в O—Ag—Ag— —O ^r , Å	Отклонения от средних плоскостей						Лите- ратура	
	арил, °		Расстояние до атомов ^d , Å					
	среднее	макси- мальное	2-O	2'-O	3-C	3'-C		
3,76	0,02	0,04	+0,01	+0,02	-0,07	+0,20	41	
3,26	0,03	0,09	+0,31	+0,07	+0,13	+0,17	41	
3,72	0,02	0,06	+0,07	-0,21	+0,18	-0,23	43	
3,15	0,04	0,11	+0,42	+0,05	-0,20	+0,30	43	
3,38	0,01	0,03	+0,09	+0,08	+0,10	0,00	43	
2,98	0,03	0,06	+0,09	-0,01	+0,16	+0,28	43	
3,11	—	—	—	—	—	—	29	
3,48	0,02	0,06	+0,13 ^e	-0,07 ^j	+0,02	+0,11	34	
3,87	—	—	—	—	—	—		
3,29	—	—	—	—	—	—	33	
2,92	0,03	0,05	+0,20	—	-0,16 ^g	+0,14 ⁱⁱ	43	
2,78	0,01	0,02	+0,07	—	-0,13 ^g	-0,01 ⁱⁱ	43	
2,84	0,01	0,02	—	+0,04 ^k	-0,11 ^l	0,04 ⁱⁱ	48	
2,83 ^k	0,03 ^m	0,06	—	+0,15 ^{k, n}	-0,36 ^{k, o}	+0,10 ⁱⁱ	43	

рода, а в 3,3'-положениях — H, CH₃, CH₂ или O; E — CH₂CH₂; M — CH₃; В — фенил, за-

ных циклов и связью Ag—Ag от 90°.

ментов.

направлении.

атомов углерода Ag-групп, присоединенных к центральной Ag-группе, +0,12 Å.

$\text{O}(\text{EOEOCH}_2)_2\text{D}(\text{OEEO})_2\text{E}$ и его комплексе с KSCN (67) «изгиб» составляет 12,1 и $14,1^\circ$ соответственно. Мостик, соединяющий в этом соединении 3,3'-положения динафтильного фрагмента, — один из наименьших в ряду легко синтезируемых соединений [28], и, как показывают молекулярные модели, этот мостик вызывает напряжения в системе. В гидратном комплексе 43 также имеется мостик, но в отличие от 65 он не пересекает центральный макроцикл. «Изгиб» в 43 составляет лишь $7,3^\circ$.

Молекулярные модели (MBOM)₆ (78) и его комплекса с LiCl (80) показывают, что эти соединения напряжены и величина «изгиба» составляет 10,4 и $8,6^\circ$ соответственно. Таким образом, комплексообразование слегка ослабляет напряжение. Напротив, в случае гемисферанда $(\text{MBOM})_3(\text{CH}_2\text{OE})_2\text{O}$ (73) его комплексообразование с $\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ вызывает увеличение напряжения от 6,8 до $17,4^\circ$. Таким образом, в данной системе при комплексообразовании напряжение возрастает, хотя часть этого суммарного возрастания напряжения связана с его перераспределением между разными частями молекулы. В данном комплексе фрагменты $(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_3$ находятся в *гош*-конформации.

Все приведенные в табл. 1 молекулы-хозяева содержат фрагменты O—Ar—Ar—O с атомами кислорода в 2,2'-положениях. Все они, кроме сферандов, содержат также фрагменты $\text{O—CH}_2—\text{CH}_2—\text{O}$. Представляет интерес сравнение расстояний между ближайшими атомами кислорода в хозяине и его комплексе, поскольку это отражает степень подготовленности хозяина к комплексообразованию. Ценными реперными точками в этом случае являются три величины расстояний между несвязанными атомами кислорода. Обычно считают, что нормальное вандерваальсовое расстояние $\text{O}\cdots\text{O}$ составляет 2,80 Å, хотя очевидно, что атомы кислорода могут под воздействием соответствующих сил сближаться на более близкие расстояния. В двенадцати из обсуждающихся здесь кристаллических структур среднее расстояние $\text{O}\cdots\text{O}$ в находящихся в *гош*-конформации фрагментах $\text{O—CH}_2—\text{CH}_2—\text{O}$ составляет 2,85 Å, а среднее расстояние $\text{O}\cdots\text{O}$ в немногих аналогичных фрагментах, находящихся в *анти*-конформации, составляет 3,60 Å.

Для трех примеров структур, содержащих 1,1'-динафтильные фрагменты, расстояние между атомами кислорода в 2- и 2'-положениях уменьшается при комплексообразовании от 3,62 до 3,13 Å (табл. 1). Это среднее уменьшение расстояния на 0,5 Å сравнимо с уменьшением межатомного расстояния между атомами кислорода во фрагменте $\text{O—CH}_2—\text{CH}_2—\text{O}$ при его переходе из *анти*- в *гош*-конформацию, которое составляет 0,75 Å. Эта реорганизация происходит при комплексообразовании в большинстве краун-соединений.

При комплексообразовании в гемисферанде и сферанде проходят резко отличающиеся перемещения ближайших атомов кислорода. Так, при образовании сферандом комплекса с LiCl расстояние между ближайшими атомами кислорода уменьшается от 2,92 до 2,78 Å, т. е. всего на 0,14 Å. В гемисферанде при образовании комплекса с $M_3CNH_3ClO_4$ расстояние между ближайшими арильными атомами кислорода изменяется от 2,84 до 2,83 Å, т. е. всего лишь на 0,01 Å. Расстояние между ближайшими атомами кислорода во фрагменте O—CH₂—CH₂—O меняется от 3,61 Å в свободном лиганде до 2,89 Å в комплексе, т. е. уменьшается на 0,72 Å. Таким образом, очевидно, что когда как минимум три арильные группы в лиганде связаны друг с другом, их ближайшие атомы кислорода обладают высокой степенью организации еще до комплексообразования. Этот важный вывод подтверждается при изучении молекулярных КПК-моделей гемисферандов.

Как в лигандах, так и в их комплексах атомы арильных циклов и присоединенные к ним атомы не лежат в одной плоскости. В табл. 1 приведены средние и максимальные величины отклонений арильных атомов углерода от плоскости, проведенной по методу наименьших квадратов. Для четырех пар лигандов (не сферандов), содержащих диарильные или триарильные группы, и их комплексов величины средних отклонений при переходе от хозяина к его комплексу увеличиваются на 0,01 или 0,02 Å, а максимальные отклонения — на 0,03 или 0,05 Å. Подобное увеличение деформации арильных групп, по-видимому, отражает влияние вызываемой гостем реорганизации хозяина, происходящей при комплексообразовании. Из всех восьми изученных кристаллических структур отклонение в комплексе O(EOECH₂)₂D(OEOEO)₂·KSCN (67) максимально и составляет 0,11 Å. Как в комплексе, так и в свободном хозяине (65) мостик O(EOECH₂)₂, связывающий 3- и 3'-положения, оказывается достаточно жестким и вызывает несколько большую, чем обычно, деформацию арильных групп. Следующее по величине максимальное отклонение в 0,09 Å наблюдается в комплексе $M_2D(OEOEO)_2E \cdot M_3CNH_3ClO_4$ (57) и, по-видимому, отражает результат приспособления групп Ag—CH₃ хозяина к объемистой трет-бутильной группе гостя. В этих восьми кристаллических структурах средние величины отклонений четырех атомов, присоединенных к двум арильным группам, от плоскости также возрастают при переходе от свободного лиганда к комплексу. При образовании $M_2D(OEOEO)_2E$ (55) комплекса с $M_3CNH_3ClO_4$ среднее отклонение увеличивается от 0,08 до 0,17 Å. При образовании O(EOECH₂)₂D(OEOEO)₂E (65) комплекса с KSCN среднее отклонение возрастает от 0,17 до 0,24 Å. Когда подобный же комплекс образует

$D[CH_2(OEOE)_2O]_2$ (59), среднее отклонение также увеличивается от 0,07 до 0,14 Å. И наконец, при образовании $(MBOM)_3(CH_2OE)_2O$ (73) комплекса с $M_3CNH_3ClO_4$ среднее отклонение от плоскости также возрастает от 0,07 до 0,18 Å. Таким образом, в случае всех четырех лигандов (55, 65, 59 и 73) деформация арильных групп и их заместителей при комплексообразовании *увеличивается*.

При образовании сферандом 78 комплекса с $LiCl$ и получении $(MBOM)_6 \cdot LiCl$ (80) указанные деформации арильных групп и их заместителей *уменьшаются*. В соединении 78 величина среднего отклонения арильных атомов углерода от плоскости, проведенной через них по методу наименьших квадратов (все арильные группы эквивалентны), составляет 0,03 Å, а в комплексе 80 это отклонение уменьшается до 0,01 Å. В сферанде 78 четыре заместителя при каждом арильном цикле отклоняются от его плоскости в среднем на 0,17 Å, а в комплексе 80 это отклонение снижается до 0,08 Å. Таким образом, деформация арильных групп и их заместителей при комплексообразовании *уменьшается*. Эти деформации *благоприятствуют* комплексообразованию этого сферанда, но *препятствуют* комплексообразованию в других системах.

5.2. Соли замещенного аммония и кислородные связывающие центры

В настоящее время сравнение структур комплексов RNH_3^+ с хозяевами, содержащими шесть гетероатомов, и исходных лигандов возможно в случае восьми соединений. В табл. 2 приведены расстояния и углы, характеризующие самые важные элементы структуры комплексов такого типа. В проводимом обсуждении $E(OEOEO)_2E$ (18-краун-6) и $Nap(OEOEO)_2E$ (2,3-нафто-18-краун-6) являются типичными хозяевами, а $M_3CNH_3ClO_4$ — типичным гостем.

В табл. 2 приведены величины средних отклонений шести связывающих гетероатомов от плоскости, проведенной через них по методу наименьших квадратов. Эти средние отклонения для комплексов $Nap(OEOEO)_2E \cdot M_3CNH_3ClO_4$ (21), $Rug(CH_2OEOE)_2O \cdot M_3CNH_3ClO_4$ (35) и $E(OEOEO)_2E \cdot H_2NNH_3ClO_4$ (28) составляют 0,18, 0,19 и 0,24 Å соответственно. По-видимому, когда хозяином является 18-краун-6 или один из его аналогов, такие структурные особенности комплексов являются типичными. Фрагменты BCO_2^- и $O-Ag-Ag-O$ в $BCO^{2-}(CH_2OEOE)_2O \cdot M_3CNH_3^+$ (71), $M_2D(OEOEO)_2E \cdot M_3CNH_3ClO_4$ (57) и $(MBOM)_3(CH_2OE)_2O \cdot M_3CNH_3ClO_4$ (75) настолько искажают структуру краун-соединения, что средние отклонения возрастают до 0,46, 0,45 и 0,65 Å соответственно.

В этих комплексах связывающие атомы кислорода имеют не такое плоское расположение, как в комплексах обычных краун-эфиров. Если при расчете плоскости в комплексе 75 использовать только пять наиболее прочно связанных атомов кислорода, то величина среднего отклонения уменьшается до 0,27 Å. В комплексе D[(OEOEO)₂E]₂·PF₆H₃N(CH₂)₄NH₃PF₆ (24), в котором гость расположен между открытыми «челюстями» хозяина, величина среднего отклонения составляет 0,36 Å. Напряжение в структуре бидентатного комплекса 24 обусловлено малым структурным соответствием гостя и хозяина. Оказывается, что длина тетраметиленового мостика недостаточна для того, чтобы NH₃⁺-группы могли так же эффективно разместиться в центре плоскости краун-эфирного цикла, как и в монодентатных системах. Поэтому NH₃⁺-группы не могут так же эффективно организовать атомы кислорода, как это происходит в более простых комплексах, таких, как Nap(OEOEO)₂E·M₃CNH₃ClO₄ (21).

Другой особенностью структуры является отклонение связи C—N от перпендикуляра к плоскости, проходящей через гетероатомы. Величины этих отклонений приведены в табл. 2. В комплексах Nap(OEOEO)₂·M₃CNH₃ClO₄, Руг(CH₂OEOE)₂O·M₃CNH₃ClO₄, BCO₂⁻(CH₂OEOE)₂O·M₃CNH₃⁺ и M₂D(OEOEO)₂E·M₃CNH₃ClO₄ они составляют 1, 1, 3 и 2° соответственно. В комплексе D(OEOEO)₂D·C₆H₅CH(CO₂CH₃)NH₃PF₆ это отклонение равно 26°, что отражает взаимное несоответствие гостя и хозяина в данном комплексе [33]. В комплексе (MBOM)₃(CH₂OЕ)₂·M₃CNH₃ClO₄ отклонение для плоскости, проведенной через шесть атомов кислорода, составляет 12°, а для плоскости, проведенной через пять атомов кислорода, —3°. Большая величина отклонения (28°) отражает недостаточную длину тетраметиленового мостика в госте бидентатного комплекса D[(OEOEO)₂E]₂·PF₆H₃N(CH₂)₄NH₃PF₆ (24); отклонение связей N—N от нормали к плоскости, проходящей через атомы кислорода в комплексе E(OEOEO)₂E·H₂NNH₃ClO₄ (28), составляет 6°. Как уже говорилось выше, данное небольшое отклонение от перпендикулярности вызвано водородными связями NH₂-группы с атомами кислорода цикла.

Третьей структурной особенностью комплексов является стремление заместителей при связях C—N (связи N—N в случае 28) в молекулах-гостях принимать склоненную (синклинальную) конформацию. В табл. 2 приведены средние величины абсолютных отклонений торсионных углов C—C—N—H от идеального значения 60°. Для восьми комплексов это отклонение колеблется от 0 до 12°, средняя величина равна приблизительно 7°. Наибольшее отклонение (12°) наблюдается в случае «комплекса, сконструированного как невозможный», а именно: D(OEOEO)₂D·C₆H₅CH(CO₂M)NH₃PF₆ (39).

Таблица 2. Геометрические параметры комплексов первичных солей аммония

Хозяин	Гость	Противонон	Номер комплекса	Среднее отклонение атомов О от плоскости, °	Расстояние от N+ до плоскости атомов кислорода, Å	Отклонение связи C—N от перпендикуляра к плоскости атомов кислорода, град.	Среднее отклонение торсионного угла C—C—N—H от 60°, град.
Nap(OEOEO) ₂ E	M ₃ CNH ₃ ⁺	ClO ₄ ⁻	21	0,18	0,99	1	7
Рут(CH ₂ OEOE) ₂ O	M ₃ CNH ₃ ⁺	ClO ₄ ⁻	35	0,19	1,14	1	8
BCO ₂ ⁻ (CH ₂ OEOE) ₂ O	M ₃ CNH ₃ ⁺	CO ₂ ⁻	71	0,46	0,98	3	0
M ₂ D(OEOEO) ₂ E	M ₃ CNH ₃ ⁺	ClO ₄ ⁻	57	0,45	1,22	2	7
(MBOM) ₃ (CH ₂ OE) ₂ O	M ₃ CNH ₃ ⁺	ClO ₄ ⁻	75	0,65 (0,27 ^e)	1,37 (1,05 ^e)	12 (3 ^e)	4
D(OEOEO) ₂ D	C ₆ H ₅ CH(CO ₂ M)NH ₃ ⁺	PF ₆ ⁻	39	— ^a	1,11	26 ^a	12
D[(OEOEO) ₂ E] ₂	+H ₃ N(CH ₂) ₄ NH ₃ ⁺	PF ₆ ⁻	24	0,36	1,26	28	10
E(OEOEO) ₂ E	H ₂ NNH ₃ ⁺	ClO ₄ ⁻	28	0,24	0,11	6 ^h	4 ^k

^a Нар — 2,3-дизамещенный нафтил; М — метил; Е — CH₂CH₂; Рут — 2,6-дизамещенный соответственно; BCO₂H — 2,6-дизамещенная бензойная кислота; D — 1,1'-динафтил, заме или углерода.

^b Разница между действительным направлением вектора O...N и направлением тригональной ориентации.

^c Участвуют группы Ar.

^d N+...N.

^e N—H...O₂C.

^f Для расчета плоскости и нормали к ней выбраны пять из шести атомов кислорода.

^g Расщепленная водородная связь.

^h Комплекс, сконструированный как невозможный, оказался сильно деформиро и Связь N—N.

^k Торсионный угол H—N—N—H.

с макроциклами (взаимодействия с донорными атомами кислорода)*

Взаимодействие RNH_3^+ с С—О—С-фрагментом

		водородная связь				неводородные связи		Литература
валентный угол, град.	N—H...O	расстояние N...O, Å	отклонение углов ^b , образуемых вектором N...O, град.	расстояние N...O, Å	отклонение углов, образуемых вектором N...O, град.	расстояние N...O, Å	отклонение углов, образуемых вектором N...O, град.	
	длина связи, Å		от идеальной тетраэдрической структуры при атоме кислорода		от идеальной тригональной структуры при атоме кислорода	от идеальной тетраэдрической структуры при атоме кислорода	от идеальной тригональной структуры при атоме кислорода	
169	2,0	2,96	12	43	3,00	28 ^b	27 ^b	27
172	2,0	2,96	10	48	3,02	10	45	
174	2,0	2,97	37 ^b	18 ^b	3,02	5	50	
175 ^г	2,1	3,00 ^г	38 ^г	17 ^г	3,05	0	55	31
174	2,1	2,94	32	23	3,06	3	55	
172	2,2	3,03	26	28	3,07	4	51	
170 ^д	1,7 ^д	2,68 ^д	— ^д	— ^д	3,48	3	57	46
160	2,2	3,11	20	35	3,11	8	47	
160	2,2	3,11	20	35	3,48	3	57	
167	2,0	3,00	34 ^b	21 ^b	3,01	4	54	41
154	2,1	2,91	26	28	3,12	4	56	
161	2,1	2,95	18	39	2,92	52 ^b	3 ^b	
171	2,0	2,96	18	37	—	—	—	43
167	2,1	2,89	22	33	2,87	6	49	
129, 104 ^ж	2,2; 2,5 ^ж	2,84; 2,87 ^ж	50 ^b ; 51 ^b	5 ^b ; 4 ^b	3,10	54 ^b	2 ^b	
160	2,1	2,90	42 ^b	13 ^b	3,27	20 ^b	67 ^b	33
124	2,3	2,94	30	32	3,15	14	44	
136	2,2	2,90	26 ^b	29 ^b	3,66	6 ^b	55 ^b	
170	2,0	2,97	18	37	3,10	12	42	29
175	1,9	2,89	30	25	3,05	8	47	
129, 127 ^ж	2,3; 2,4 ^ж	3,00; 3,14 ^ж	21 ^b ; 6 ^b	34 ^b ; 50 ^b	—	—	—	
145	2,1	2,87	6	50	2,86	8	46	30
173	2,0	2,84	6	49	2,88	6	49	
161	2,1	2,82	12	42	2,86	5	50	

пиридин; В — бензол, замещенный в 1-, 2-, 3- и 5-положениях В, ОМ, В или CH_2 и М щенный в 2,2'-положениях атомами кислорода и в 3,3'-положениях атомами кислорода

неподеленной электронной пары атома кислорода при ее идеальной тетрагональной или

дающие минимальное отклонение.

ванным.

Четвертой особенностью структуры подобных комплексов является связывание RNH_3^+ со всеми шестью атомами кислорода хозяина. В табл. 2 приведены валентные углы $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, расстояния $\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{N}\cdots\text{O}$, как непосредственно, так и по водородной связи.

Значения 26 валентных углов $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ находятся в интервале $104-175^\circ$, средний угол равен $157 \pm 20^\circ$. Если исключить раздвоенные водородные связи, то средняя величина остальных 22 углов составляет $163 \pm 13^\circ$. Средняя величина расстояния $\text{H}\cdots\text{O}$ без учета раздвоенных связей равна $2,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$. Расстояния $\text{N}\cdots\text{O}$ и $\text{H}\cdots\text{O}$ будут наименьшими в связи $+\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}^-$ -комплекса $\text{BCO}_2(\text{CH}_2\text{OEOE})_2\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3^+$ (71), что объясняется наличием заряда на акцепторном атоме кислорода. В общем чем больше расстояние $\text{H}\cdots\text{O}$, тем значительнее отклонение валентного угла $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ от 180° .

Наиболее линейные водородные связи наблюдаются в комплексах $\text{Rug}(\text{CH}_2\text{OEOE})_2\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (35) и $\text{Nap}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$. Валентные углы этих связей составляют 164 и 172° соответственно. Как показывают молекулярные модели комплекса 35, замена в краун-эфире группы CH_2OCH_2 на 2,6-дизамещенный пиридиновый фрагмент мало сказывается на структуре комплекса.

Другим важным показателем взаимодействий гость — хозяин являются расстояния $\text{N}\cdots\text{O}$, измеренные как по водородной связи (за исключением раздвоенных), так и напрямую между двумя атомами. Среднее значение приведенных в табл. 2 26 величин расстояний $\text{N}\cdots\text{O}$, измеренных по водородной связи, равно $2,94 \pm 0,10 \text{ \AA}$. Средняя величина 22 расстояний, измеренных напрямую, равна $3,10 \pm 0,21 \text{ \AA}$. Очевидно, что взаимодействие через водородную связь гораздо сильнее, чем непосредственное. Этот вывод подтверждается при сравнении этих расстояний в каждом данном комплексе. Расстояние, измеренное по водородной связи, короче, поскольку все комплексы, кроме 28, относятся к типу «насест».

В табл. 2 приведены расстояния между N^+ -атомом гостя и плоскостью, проведенной через атомы кислорода (или гетероатомы) хозяина для всех восьми комплексов. Это расстояние является приближенной мерой типа связи HN_3^+ -групп в комплексе, т. е. он относится к типу «гнездо» или «насест». Эти расстояния, измеренные в \AA , возрастают в следующем порядке: $\text{E}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{H}_2\text{NNH}_3\text{ClO}_4$ 0,11; $\text{BCO}_2^-(\text{CH}_2\text{OEOE})_2\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3^+$ $\text{E}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{H}_2\text{NNH}_3\text{ClO}_4$ 0,99; $\text{D}(\text{OEOEO})_2\text{D}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CO}_2\text{M})\text{NH}_3\text{PF}_6$ 1,11; $\text{Ryr}(\text{CH}_2\text{OEOE})_2\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ 1,14; $\text{M}_2\text{D}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ 1,22; $\text{D}[\text{OEOEO}]_2\text{E}]\cdot\text{PF}_6\text{NH}_3(\text{CH}_2)_4\text{NH}_3\text{PF}_6$ 1,26; $(\text{MBOM})_3(\text{CH}_2\text{OEE})_2\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ 1,37. Комплекс $\text{E}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{H}_2\text{NNH}_3\text{ClO}_4$ ог-

носится к типу «гнездо», и поэтому расстояние от атома N⁺ до плоскости цикла составляет 10% от аналогичного расстояния в остальных семи комплексах, относящихся к типу «насест». Наибольшего значения это расстояние достигает в комплексах с раздвоенными водородными связями. Расстояния между N⁺ и плоскостью цикла, по-видимому, не коррелируют ни с суммой расстояний N···O, ни с устойчивостью комплекса (см. разд. 6).

Представляет большой интерес вопрос: «Какова геометрия взаимодействия с кислородными связывающими центрами?» Для ответа на этот вопрос мы проанализировали имеющиеся данные на предмет обнаружения неявных тетраэдрических или тригональных структур, образуемых атомом азота гостя с каждым из C—O—C-фрагментов, как это делалось ранее нами и рядом других авторов [31, 41, 49, 50]. Тетраэдрическая структура определяется как структура, в которой векторы N···O образуют угол 109,5° друг с другом, а также равные углы с двумя связями O—C. Тригональная структура — это такая структура, в которой атом азота лежит в плоскости C—O—C-фрагмента в противоположной от связей O—C стороне и образует с ними равные углы. В табл. 2 для всех восьми комплексов приведены величины отклонений углов, образуемых векторами N···O и C—O—C-фрагментами, от идеальных тетра- и тригональных структур. Среднее отклонение от тетрагональной структуры для центров, включающих водородные связи, составляет 24±13°. Среднее отклонение от тригональной структуры для центров, не включающих водородные связи, составляет 12±15°.

Склонность к образованию тетраэдрической структуры в том случае, когда атомы кислорода связаны только с алифатическими атомами углерода, значительно выше, чем в случае атомов кислорода, связанных с одним алифатическим и одним арильным атомами углерода. Отклонения от тетраэдрической структуры для восьми комплексов следующие: (CH₂)₂O···NH⁺ 19±7°; (CH₂)₂O···N⁺ 6±3°; CH₂(Ar)O···HN⁺ 33±12°; CH₂(Ar)O···N⁺ 32±17°. Отклонения от тригональной структуры следующие: (CH₂)₂O···HN⁺ 36±7°; (CH₂)₂O···N⁺ 50±4°; CH₂(Ar)O···HN⁺ 22±12°; CH₂(Ar)O···N⁺ 31±24°. Таким образом, когда атомы кислорода присоединены к одной арильной группе, ни тригональная, ни тетрагональная структуры не являются предпочтительными. Это предполагает, что в данных комплексах происходит делокализация неподеленных электронных пар атомов кислорода за счет взаимодействия с арильными фрагментами, которая сопровождается большей sp²-гибридизацией атома кислорода.

5.3. Катионы металлов, связанные с атомами кислорода

Два из рассматривавшихся здесь комплексов имеют в качестве гостя KSCN. В комплексе типа «сомкнутые челюсти» D[CH₂(OEOE)₂O]₂·KSCN (60) ион K⁺ окружен десятью атомами кислорода. Хотя с каждым из макроциклов ион K⁺ образует комплекс типа «насест», общий комплекс является «капсульным». Электронные пары всех десяти атомов кислорода направлены в сторону иона K⁺, и векторы K⁺...O ближе к тетраэдрической структуре (20°), чем к тригональной (36°). Расстояния K⁺...O равны 2,90, 2,78, 2,81, 2,92, 3,40, 2,83, 2,76, 2,95, 2,87 и 3,30 Å, что в среднем дает 2,95±0,22 Å. Такое среднее расстояние между K⁺ и десятью атомами кислорода выше, чем среднее расстояние K⁺...O в комплексе E(OEOEO)₂E·KSCN, составляющее 2,80±0,03 Å. Это и неудивительно, поскольку окружение иона K⁺ десятью атомами кислорода и каркасом предъявляет большие стерические требования, чем образование комплекса типа «гнездо» между ионом K⁺ и шестью атомами кислорода. В комплексе 60 среднее из восьми кратчайших расстояний K⁺...O равно 2,85±0,07 Å, а минимальное расстояние от любого роданид-аниона до K⁺ составляет 6,18 Å. Таким образом, анион не координирован с катионом [43].

В «ствянутом» комплексе (strapped complex) O(EEOCH₂)₂××D(OEOEO)₂E·KSCN (67), ион K⁺ со всех сторон, кроме одной, окружен семью атомами кислорода. Электронные пары этих атомов обычно направлены в сторону иона калия с образованием комплекса типа «глубокое гнездо». Расположение векторов K⁺...O ближе к тетраэдрическому (отклонение 23°), чем к тригональному (отклонение 37°). Расстояния K⁺...O равны 3,04, 2,70, 2,87, 2,76, 2,91, 2,74 и 3,02 Å, что в среднем дает 2,86±0,14 Å. Это значение ближе к среднему расстоянию K⁺...O в комплексе E(OEOEO)₂E·KSCN с шестью атомами кислорода (2,80±0,03 Å), чем к такому же расстоянию в комплексе D[CH₂(OEOE)₂O]·KSCN с десятью атомами кислорода (2,95±0,22 Å), как и можно было ожидать на основе стерических факторов. В комплексе 67 атом азота роданид-аниона координирует ион калия, и расстояние между ними равно 2,76 Å. Он расположен по ту же сторону от иона калия, что и связывающий атом кислорода в мостице, напротив макроцикла с шестью атомами кислорода. Отклонение оси роданид-аниона от перпендикуляра к плоскости, в которой расположены атомы кислорода макроцикла, в комплексе 67 равно 12° [43]. Установленный факт весьма важен, поскольку это единственная модель ориентации карбанионов в реакциях K⁺CR₃⁻ (карбонидных солей), катализируемых хиральными хозяевами.

Все шесть расстояний $\text{Li}^+ \cdots \text{O}$ в сферате хлорида лития $(\text{MBOM})_6 \cdot \text{LiCl}$ (80) равны 2,14 Å. Интересно отметить, что расположение векторов $\text{Li}^+ \cdots \text{O}$ гораздо ближе к тригональному (отклонение 9°), чем для векторов $\text{N}^+ \cdots \text{O}$ или $\text{K}^+ \cdots \text{O}$ [43]. Однако этот эффект может и не отражать внутреннюю природу взаимодействий $\text{Li}^+ \cdots \text{O}$, а быть равнодействующей многих сил, приводящих к образованию данного «капсулного комплекса».

5.4. Расстояния между тяжелыми атомами и связывающими центрами

Во всех вместе взятых комплексах $\text{D}[\text{CH}_2(\text{OEOE})_2\text{O}]_2 \cdot \text{KSCN}$ (60), $\text{O}(\text{EOEOCH}_2)_2\text{D}(\text{OEOEO})_2\text{E} \cdot \text{KSCN}$ (67) и $\text{E}(\text{OEOEO})_2\text{E} \cdot \text{KSCN}$ имеются 23 кислородных связывающих центра, которые находятся в молекулах с различными скелетами, стерическими требованиями и расположением противоионов. Расстояние $\text{K}^+ \cdots \text{O}$ составляет 2,70—3,40 Å, среднее равно $2,81 \pm 0,11$ Å [43]. Во всех вместе взятых комплексах $\text{Nap}(\text{OEOEO})_2\text{E} \cdot \text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (21), $\text{Рур}(\text{CH}_2\text{OEOE})_2\text{O} \cdot \cdot \text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (35), $\text{M}_2\text{D}(\text{OEOEO})_2\text{E} \cdot \text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (57), $(\text{MBOM})_3(\text{CH}_2\text{OE})_2\text{O} \cdot \text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (75), $\text{D}(\text{OEOEO})_2\text{D} \cdot \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CO}_2\text{M})\text{NH}_3\text{PF}_6$ (39) и $\text{D}[(\text{OEOEO})_2\text{E}]_2 \cdot \text{PF}_6\text{H}_3\text{N} \cdot \cdot (\text{CH}_2)_4\text{NH}_3\text{PF}_6$ (24) имеет место 41 связывающее взаимодействие $\text{N}^+ \cdots \text{O}$; при этом величина данного расстояния лежит в интервале 2,84—3,66 Å, среднее равно $3,02 \pm 0,09$ Å (табл. 2). В несолеподобном комплексе $\text{E}(\text{OEOEO})_2\text{E} \cdot \cdot \text{CH}_3\text{O}_2\text{CC} \equiv \text{CCO}_2\text{CH}_3 \cdot \text{E}(\text{OEOEO})_2\text{E}$ (45) восемь расстояний $\text{C} \cdots \text{O}$ (гость — хозяин) лежат в интервале 3,08—3,55 Å, средняя величина этого расстояния равна $3,37 \pm 0,13$ Å [35]. Все шесть расстояний $\text{Li}^+ \cdots \text{O}$ в комплексе $(\text{MBOM})_6 \cdot \text{LiCl}$ (80) одинаковы и равны 2,14 Å [43].

5.5. Валентные и торсионные углы при атомах кислорода в комплексах

В качестве элементов для создания структуры комплекса широко используются $\text{Ag}-\text{O}-\text{фрагменты}$. Единственный структурный параметр, меняющийся систематически, — это валентный угол $\text{Ag}-\text{O}-\text{C}$. Для свободных лигандов и их комплексов имеются 18 значений валентного угла $\text{Nap}-\text{O}-\text{C}$, который находится в интервале 111—128°; среднее значение составляет $117,4 \pm 3,8$ °. Данное среднее значение вполне согласуется с обычной величиной валентного угла $\text{Ag}-\text{O}-\text{CH}_3$, равной 117—118°, и заметно выше, чем среднее значение валентного угла

связи С—О—С, равное $112,6^\circ$ и измеренное для групп CH_2 — $-\text{O—CH}_2$ десяти родственных краун-соединений [51], что аналогично среднему валентному углу CH_2 — $-\text{O—CH}_2$ в рассматриваемых соединениях.

В сферанде, гемисферанде и их комплексах определены 18 валентных углов В—О— CH_3 , которые находятся в интервале $111,6$ — $117,4^\circ$, среднее значение равно $113,4 \pm 1,8^\circ$ [43]. Эта величина заметно ниже, чем среднее значение валентного угла Nap—O—CH_2 . Изучение молекулярных моделей и кристаллических структур сферанда (MBOM)₆ и его комплекса (MBOM)₆· LiCl показывает, что метильные радикалы метоксигрупп расположены как зубцы шестерни и практически не контактируют друг с другом, минимальное расстояние $\text{H}\cdots\text{H}$ равно $2,4$ Å. Таким образом, внутримолекулярные стерические взаимодействия практически не влияют на валентные углы В—О— $-\text{CH}_3$. Их уменьшение может быть вызвано или эффектами упаковки, или регибридизацией атома кислорода, уменьшающей отталкивание электронных пар атомов кислорода.

В литературе достаточно подробно описано стремление О—С—С—О-фрагментов в комплексах краун-эфиров принимать *гош*-конформацию (скошенную, синклинальную), а С—О—С—С-фрагментов — *анти*-конформацию (заторможенную, антиперипланарную) [7, 23, 24, 51]. Те же тенденции сохраняются и в случае комплексов рассматриваемых здесь хозяев — «неполных краунов». Остановимся на нескольких наиболее интересных примерах О—С—С—О-торсионных углов. Приведены средние величины абсолютных значений этих углов. Стандартный комплекс $\text{Nap}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (21) имеет пять *гош*-торсионных углов со средним значением 66° [27]. В пиридинсодержащем комплексе $\text{Руг}(\text{CH}_2\text{OEOEE})_2\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (35) имеются четыре *гош*-торсионных угла со средним значением 62° [31]. В цвиттер-ионном комплексе $\text{BCO}_2^-(\text{CH}_2\text{OEOE})_2\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3^+$ (71) имеются четыре *гош*-торсионных угла, в среднем равных 67° [46]. В динафтилсодержащем комплексе $\text{M}_2\text{D}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (57) имеются пять торсионных углов в *гош*-положении, в среднем равных 62° [41]. В комплексе гемисферанда (MBOM)₃(CH_2OE)₂ $\text{O}\cdot\text{M}_3\text{CNH}_3\text{ClO}_4$ (75) имеются два *гош*-торсионных угла со средним значением 70° [43]. В бидентатном комплексе $\text{D}[(\text{OEOEO})_2\text{E}]_2\cdot\text{PF}_6\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_3\text{PF}_6$ (24) имеются десять *гош*-торсионных углов, в среднем равных 68° [29]. В комплексе со структурой «сомкнутых челюстей» $\text{D}[\text{CH}_2(\text{OEOE})_2\text{O}]\cdot\text{KSCN}$ (61) имеются восемь *гош*-торсионных углов, равных в среднем 63° [43]. В «стянутом» (strapped) комплексе $\text{O}(\text{EOEOCH}_2)_2\times\text{D}(\text{OEOEO})_2\text{E}\cdot\text{KSCN}$ (67) в связывающем макроцикле имеют пять *гош*-торсионных углов, равных 64° [43].

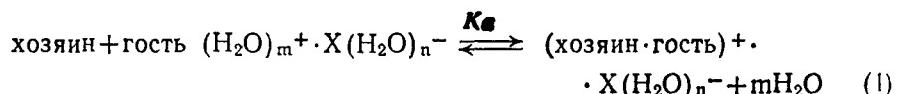
Данные комплексы включают разнообразные жесткие или полужесткие фрагменты, которые «сконструированы» так, чтобы межатомные расстояния или общая геометрия краун-эфирных фрагментов этих комплексов сильно неискажалась. Средняя величина всех *гош*-торсионных углов равна приблизительно 65°. Это значение сравнимо со средней величиной торсионных углов 12 O—C—C—O-фрагментов двух *гош*-комплексов 18-краун-6 в качестве хозяина, а именно: E(OEOEO)₂E·H₂NNH₃ClO₄ (28) [30] и E(OEOEO)₂E·CH₃O₂CC≡CCO₂CH₃ (45) [35]. Таким образом, сходство средних значений торсионных углов комплексов 18-краун-6 и краунподобных соединений, содержащих разнообразные фрагменты другой природы, подтверждает полезность молекулярных КПК-моделей, которые использовались для выбора фрагментов, в минимальной степени искажающих структуру крауна.

6. Корреляция структуры комплекса со свободной энергией комплексообразования

6.1. Экстракционные методы определения свободной энергии комплексообразования

Для корреляции структуры комплексов солеподобных гостей с различными хозяевами со свободной энергией комплексообразования используют различные шкалы. Идеальная шкала должна учитывать различные свойства хозяев, гостей и комплексов. 1. Комpleксы по своей устойчивости различаются более чем на 16 ккал/моль. Шкала должна охватывать как можно более широкий интервал. 2. Солеподобные гости гидрофильны, а свойства хозяев колеблются от сильнолипофильных до слабогидрофильных. Шкала должна быть пригодна для хозяев, гостей и комплексов с самой разной растворимостью. 3. Во многих своих практических приложениях молекулы хозяев используются для экстракции гостей из водной фазы в органическую. Шкалы, полученные на основе насыщенных водой органических растворителей, более точно отражают получаемые лабораторные результаты, чем шкалы, полученные на основе воды, метанола или абсолютированных органических растворителей. Природные ионофоры переносят гостей из водной фазы в водную через лиофильную мембрану. Присутствие воды считалось недостатком [52]. Мы рассматриваем его как преимущество. 4. Очень часто для исследования доступно лишь небольшое количество хозяина. Шкала должна основываться на возможно более чувствительной и простой аналитической методике.

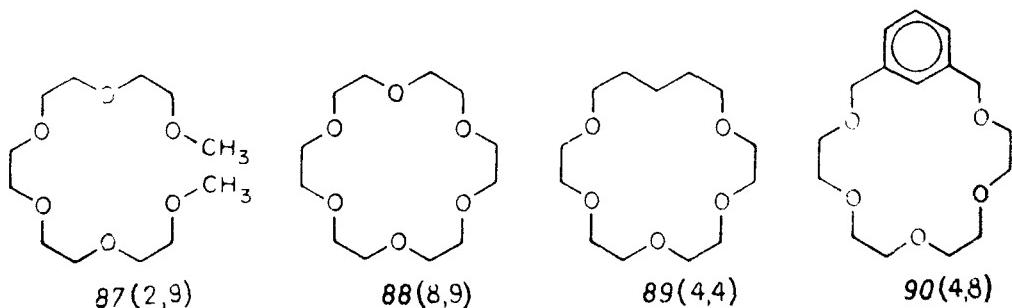
Имеются полуколичественные шкалы, в основном отвечающие вышеперечисленным критериям [12, 19, 42]. Они основаны на данных о распределении солеподобных гостей в системе D₂O—CDCl₃ как в отсутствие, так и в присутствии молекул хозяина. Количество гостя, перенесенного в органическую фазу липофильным хозяином, определяется при помощи УФ- или ПМР-спектроскопии. По этим данным в соответствии с уравнением реакции (1) определяют константу ассоциации K_a. Энергию Гиббса комплексообразования ($-\Delta G^\circ$) в CDCl₃, насыщенном D₂O при 25 °C, определяют по известному термодинамическому уравнению (2). Для получения ряда экстракции пикратов в качестве стандартных гостей использовались пикраты Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺, NH₄⁺, CH₃NH₃⁺ и (CH₃)₃CNH₃⁺ [42]. Первоначально были получены ряды, основанные на экстракции (CH₃)₃CNH₃⁺X⁻, где X⁻=SCN⁻, ClO₄⁻, Cl⁻ или Pic⁻. Величины $-\Delta G^\circ$, полученные при помощи этих шкал, линейно связаны друг с другом [19], а для SCN⁻ и Pic⁻ — равны. Приводимые в последующих разделах величины $-\Delta G^\circ$ (в ккал/моль) пригодны лишь для проводимых здесь достаточно грубых сравнений:



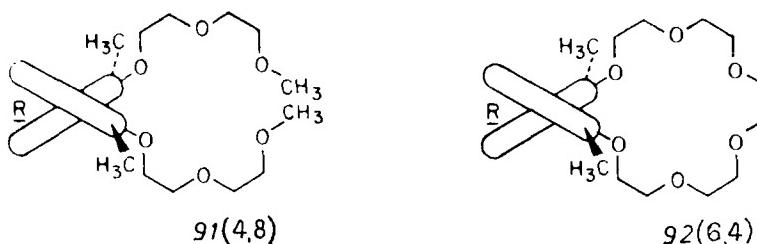
$$-\Delta G^\circ = -RT \ln K_a \quad (2)$$

6.2. Эффекты организации цикла в молекуле-хозяине

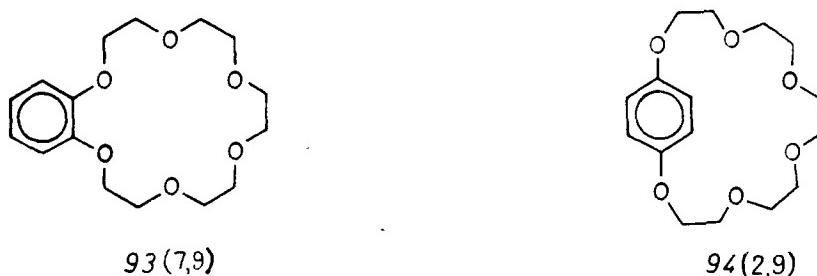
В данном разделе под каждой структурной формулой приведены номер соединения и в скобках величина $-\Delta G^\circ$ (в ккал/моль) образования комплекса с (CH₃)₃CNH₃⁺SCN⁻, которая определена при 25 °C в CDCl₃, насыщенном D₂O. В отличие от солей металлов комплексы этого гостя даже с наименее липофильными хозяевами, такими, как 18-краун-6, имеют высокие коэффициенты распределения и концентрируются в органической фазе, что делает возможным их определение [12].



Открытоцепной полиэфир 87 и цикл 88 по составу различаются лишь на два атома водорода, а по энергии комплексообразования — на 6 ккал/моль. В этих соединениях имеются одинаковые связывающие центры, в 88 они еще частично организованы для связывания по типу «треножника». Молекулярные КПК-модели соединений 89 и 90 могут быть организованы аналогично 88, но в них отсутствует один атом кислорода. Поэтому прочность комплекса, образуемого хозяином 89, меньше, чем 88, на 4,5 ккал/моль, а у 90 — на 4,1 ккал/моль [12].

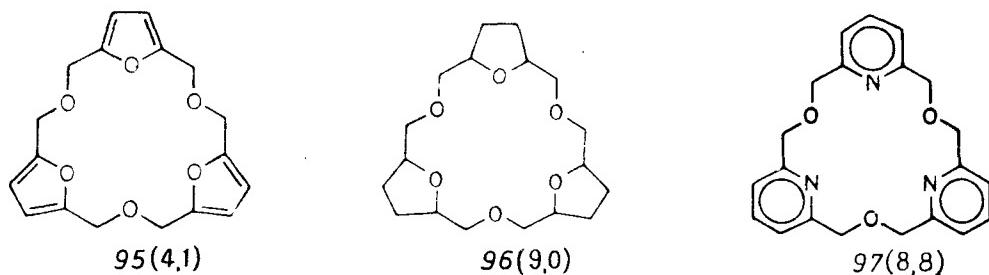


Соединения 91 и 92 отличаются по составу на два атома водорода, а по прочности образуемых комплексов — на 1,6 ккал/моль. Малое различие в энергии комплексообразования между циклом 92 и его открытоцепным аналогом 91 объясняется конформационными ограничениями, которые жесткий 3,3'-диметил-1,1'-динафтильный фрагмент накладывает на присоединенные к нему полиоксиэтиленовые цепочки. Соединение 91 по сравнению с 87 имеет меньше возможных конформаций. Хотя многие природные ионофоры являются открытоцепными, они в основном состоят из жестких фрагментов, ограничивающих число возможных конформаций структуры в целом [42].



Сравнение изомерных лигандов 93 и 94 подчеркивает значение такой организации связывающих центров в макроциклах, при которой они могут действовать совместно. В соединении 93 все шесть атомов кислорода могут одновременно связаться с

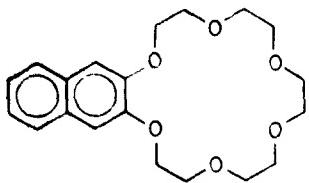
$M_3CNH_3^+$, и $-\Delta G^\circ$ равна 7,9 ккал/моль. В соединении 94 в комплексообразовании могут одновременно участвовать только три или четыре атома кислорода, и свободная энергия комплексообразования падает до 2,9 ккал/моль [12].



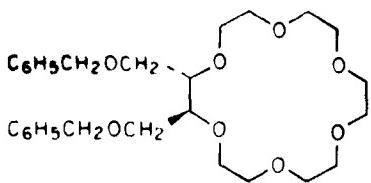
В каждой из трех молекул-хозяев 95—97 присутствуют три гетероциклических фрагмента, придающие структуре исходного 18-краун-6 большую жесткость. Все они легко могут связать в комплекс $M_3CNH_3^+$, образовывая связь типа «треножник». При образовании комплекса с соединением 95 изменение стандартной свободной энергии составляет лишь 4,1 ккал/моль. Уменьшение свободной энергии комплексообразования, несомненно, объясняется наличием частичного положительного заряда на каждом из трех фурановых атомов кислорода. При восстановлении фурановых фрагментов до тетрагидрофурановых, как в 96, свободная энергия комплексообразования возрастает до 9,0 ккал/моль, практически такой же, как у самого 18-краун-6 (8,9 ккал/моль) [12]. Свободная энергия комплексообразования триспиридопроизводного 97 аналогична и составляет 8,8 ккал/моль [17]. Изучение кристаллической структуры Руг($\text{CH}_2\text{OEOE})_2\text{O} \cdot M_3CNH_3\text{ClO}_4$ (35) показывает, что в комплексе 97 реализуются три водородные связи $^+\text{NH}\cdots\text{N}$, а не $^+\text{NH}\cdots\text{O}$.

6.3. Хозяева, содержащие динафтильные и дитетраильные фрагменты

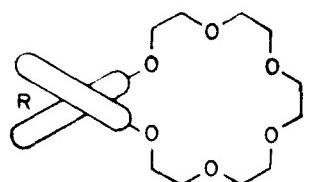
В этом разделе под формулами хозяев, содержащих 1,1'-динафтильные или 1,1'-дитетраильные фрагменты, в скобках приведены свободные энергии их комплексообразования с KPic и NH_4Pic , определенные в CDCl_3 , насыщенным D_2O при 25 °C. Для сравнения включены производные 18-краун-6 (98 и 99), липофильность которых повышена за счет введения углеводородных заместителей. Комpleксы самого 18-краун-6 обладают высокой растворимостью в воде, и прямое определение их концентрации в органической фазе затруднительно.



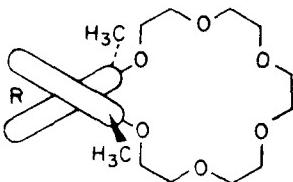
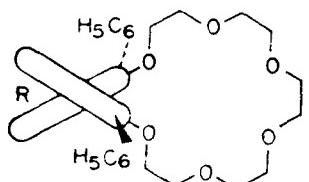
98

 $(K^+ 10,8, NH_4^+ 9,5)$ 

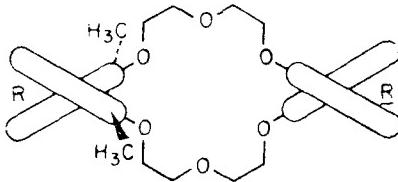
99

 $(K^+ 11,4, NH_4^+ 10,1)$ 

100

 $(K^+ 8,8, NH_4^+ 7,8)$  $(K^+ 10,4, NH_4^+ 8,9)$ 

101

 $(K^+ 9,1, NH_4^+ 8,0)$ 

102

 $(K^+ 8,1, NH_4^+ 7,4)$

Стандартные производные 18-краун-6 (98 и 99), как обычно, прочно связывают ион K^+ , величины $-\Delta G^\circ$ равны 10,8 и 11,4 ккал/моль соответственно. Размер иона K^+ соответствует диаметру полостей молекул-хозяев. Энергия Гиббса комплексообразования иона NH_4^+ примерно на 1,3 ккал/моль ниже [42]. Полости таких макроциклов, имеющих в своей основе 18-краун-6, хорошо приспособлены для образования водородных связей со структурой «треножника» (см. кристаллическую структуру 21 [27]).

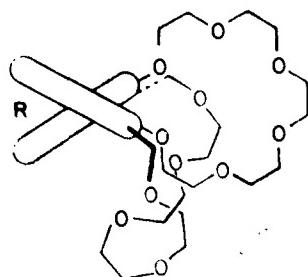
В случае лигандов 92 и 100—102, содержащих динафтильные фрагменты, сохраняется то же соотношение величин $-\Delta G^\circ$, что и для лигандов на основе 18-краун-6. Исключение составляют несколько меньшие значения свободных энергий для ионов K^+ и NH_4^+ . Свободная энергия комплексообразования лиганда 92, имеющего в 3,3'-положениях метильные группы, с ионами K^+ и NH_4^+ составляет 10,4 и 8,9 ккал/моль соответственно [42].

Подобные результаты получены для лиганда 98, также содержащего в качестве связывающих центров два атома кислорода, соединенных с арильными фрагментами. Если в 3,3'-положениях находятся фенильные группы, как в 101, то величины свободных энергий комплексообразования с этими ионами уменьшаются до 9,1 и 8,0 ккал/моль соответственно [53]. Если в 3,3'-положениях заместители отсутствуют, как в 100, то энергии комплексообразования снижаются до 8,8 и 7,8 ккал/моль соответственно [42]. При введении в молекулу двух динафтильных фрагментов, как в 102, величины свободной энергии комплексообразования еще уменьшаются до 8,1 и 7,4 ккал/моль [54].

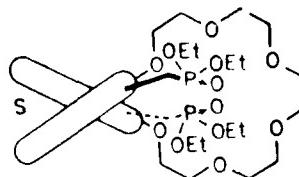
Исследование кристаллической структуры лиганда 92 и его комплекса с $M_3CNH_3^+$ показывает, что наличие CH_3 -групп в 3,3'-положениях 1,1'-динафтильного фрагмента ограничивает число возможных конформаций $AgOCH_2$ -групп и вынуждает два атома кислорода свободного лиганда принять ту же конформацию, что и в комплексе. Подобная вынужденная предварительная организация двух связывающих центров, обусловленная наличием метильных групп, увеличивает свободную энергию комплексообразования по сравнению с незамещенным аналогом на 1,1–1,6 ккал/моль. Аналогичный эффект, хотя и в меньшей степени, дает введение двух фенильных групп, как в 101. Изучение молекулярных КПК-моделей комплексов лиганда 101 показывает, что фенильные группы достаточно велики для того, чтобы несколько затруднить образование ионной пары между K^+ и пикрат-анионом [53]. Подобный эффект оказывает метильная группа в лиганде 102. Лиганы 101 и 102 обеспечивают максимальную степень хирального распознавания, когда-либо наблюдавшуюся при образовании комплексов с аминокислотами и сложными эфирами [32, 53]. При катализе органических реакций лиганды 92 и 102 дают максимальную асимметрическую индукцию из всех краун-эфиров (данные на момент подготовки этого обзора [55]).

Влияние введения дополнительных связывающих центров в структуру комплекса иллюстрируется прочностью комплексов, образуемых лигандами 64, 103, 58, 26, 85 и 104 [28]. В лиганде 64 один из связывающих атомов кислорода находится в мостице $CH_2O(EO)_4CH_2$, сшивающем 3,3'-положения динафтильной группы. Исследование кристаллической структуры комплекса 64 с $KSCN$ (см. 67) показывает, что данный атом кислорода и роданид-ион координируют с ионом K^+ [43]. Энергия комплексообразования 64 с ионами K^+ и NH_4^+ за счет данного атома кислорода возрастает до 11,1 и 9,4 ккал/моль соответственно. Эти величины несколько выше, чем в случае лигандов 98 или 92, также содержащих два арильных кислородных связывающих центра, и сравнимы с данными для 99, в котором име-

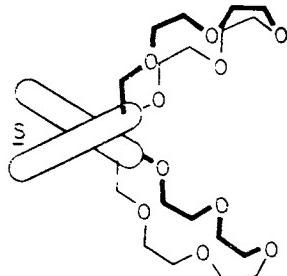
ются только алифатические кислородные связывающие центры. Лиганд **64** должен обладать интересными свойствами как хиральный катализатор.



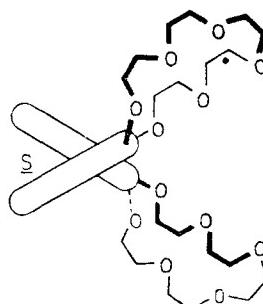
64
($K^+ 11,1, NH_4^+ 9,4$)



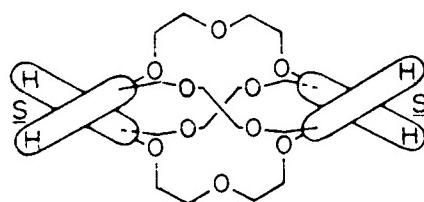
103
($K^+ 12,2, NH_4^+ 9,6$)



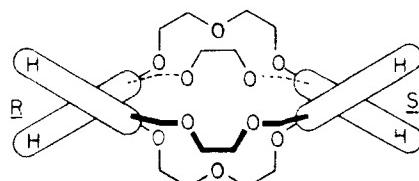
58
($K^+ 10,0, NH_4^+ 8,8$)



26
($K^+ 10,1, NH_4^+ 8,4$)



85
($K^+ 9,0, NH_4^+ 6,8$)



104
($K^+ 8,4, NH_4^+ 6,8$)

В каждом из 3,3'-положений лиганда **103** имеется группа $CH_2PO(OEt)_2$. Исследование молекулярных КПК-моделей комплекса **103** с ионом K^+ показывает, что координация иона гостя фосфорильными атомами кислорода с образованием структуры типа гексагональной бипирамиды, включающей восемь атомов кислорода, вполне вероятна. Недавно были получены данные

О кристаллической структуре комплекса 103 с KSCN [43]. Из всех лигандов, содержащих 1,1'-динафтильные фрагменты, комплекс 103 с K^+ наиболее прочен. Величины свободной энергии комплексообразования с ионами K^+ и NH_4^+ равны 12,2 и 9,6 ккал/моль соответственно. Как и ожидалось, атомы кислорода Р—О-групп координируют ион K^+ , образующий с макроциклом комплекс типа «гнездо». В комплексе с ионом аммония один фосфорильный атом кислорода, по-видимому, участвует в водородной связи с NH_4^+ -группой, а другой вовлечен в прямое $N^{+}\cdots O$ взаимодействие без участия протона.

В лигандах со структурой «челюстей» 58 и 26 имеются десять или двенадцать атомов кислорода, которые могут потенциально координировать с молекулой гостя. Изучение кристаллической структуры комплекса 58 с KSCN (см. 61) показывает, что в координации участвуют все десять атомов кислорода, а роданидионы из нее исключены [43]. В комплексе 61 ион калия образует комплексы типа «насест» с каждым из 16-членных макроциклов, но полностью капсулирован в полости, образованной десятью атомами кислорода. Свободные энергии образования хозяином 58 комплексов с ионами K^+ и NH_4^+ составляют 10,0 и 8,8 ккал/моль соответственно, что чуть меньше значений, полученных для модельного краун-соединения 98. Смыкание «челюстей» на ионе гостя требует значительной организации структуры. Для лиганда 26 величины свободной энергии комплексообразования с ионами K^+ и NH_4^+ составляют лишь 10,1 и 8,4 ккал/моль. Эти значения несколько ниже, чем для модельного краун-соединения 98. Таким образом, цена, которую приходится платить за кооперацию двух макроциклов при связывании подобных гостей, довольно высока.

В диастереомерных полициклических лигандах 85 и 104 имеются два 1,1'-дитетралильных фрагмента, связанных в 2,2'-положениях двумя мостиками ОЕОЕО, а в 3,3'-положениях — мостиками CH_2OEOCH_2 . Буква Н в формулах обозначает тетралильные фрагменты. Изучение кристаллической структуры 85 (см. 86) показывает, что полость заполнена ориентированными внутрь CH_2 -группами [48]. Прочность комплексов, образуемых 85 и 104 с ионами K^+ и NH_4^+ , ниже, чем всех прочих рассматриваемых лигандов. Исключение составляет 100, величина энергии комплексообразования которого с ионом калия близка к остальным.

Это предполагает, что 85 и 104 образуют только комплексы типа «насест» и потенциальный гость не может проникнуть в полость хозяина, вероятно, из-за слишком высокой энергии, необходимой для перестройки структуры.

6.4. Гемисферанды как хозяева

На рис. 4 на примере изменения свободной энергии комплексообразования для ряда хозяев показан кумулятивный эффект частичной принудительной организации связывающих центров в гемисферандах [5, 56]. В качестве гостей использовались ионкраты Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ и NH_4^+ . Для сравнения приведены данные для модельного краун-эфира 99.

Переход от краун-эфира 99 к гемисферанду 72 осуществляется при помощи последовательного введения в соседние положения макроциклов 2,6-дизамещенных 4-метиланизольных групп вместо обычных фрагментов структуры краун-эфира. Все четыре хозяина, полученных подобным образом, содержат в своих 18-членных макроциклах по шесть атомов кислорода. Введение первого анизильного фрагмента с образованием лиганда 105 снижает по сравнению с исходным краун-эфиром 99 его способность к комплексообразованию со всеми шестью ионами. По-видимому, введение первого анизильного фрагмента частично нарушает организацию связывающих центров, характерную для краун-эфира. Введение второго анизильного фрагмента, как в 106, восстанавливает большую часть способности системы к комплексообразованию, особенно с ионами небольшого радиуса.

Данный эффект обусловлен благоприятной для координации структурой, образующейся в результате взаимного стерического влияния двух соединенных анизильных фрагментов. Введение третьего анизильного фрагмента дает гемисферанд 72, комплексообразующая способность которого по отношению ко всем ионам, кроме аммония, заметно превышает комплексообразующую способность 99. Изучение кристаллической структуры 72 (см. 73) показывает, что атомы кислорода трех метоксигрупп образуют правильное неполное «гнездо», «выстланное» их неподделенными электронными парами, в то время как электронные пары атомов кислорода краун-эфирного фрагмента направлены в противоположную сторону [48]. Таким образом, гемисферанды отличаются от краун-эфиров наличием в их структуре по крайней мере трех соседних связывающих центров, внутренне организованных уже в процессе синтеза лиганда и не нуждающихся во внешней организации под действием гостя. В гемисферанде 107 подобная организация структуры еще более усиlena введением дополнительного мостика ЕОЕ, атом кислорода которого, как показывают модели, может направить свою электронную пару только в сторону «гнезда». Введение этого дополнительного мостика увеличивает комплексообразующую способность данной системы по отношению к крупным ионам, в частности K^+ и Rb^+ [56].

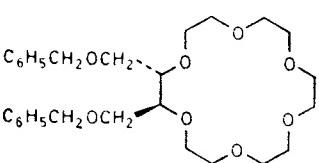
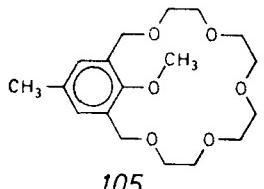
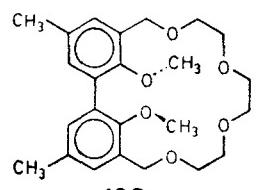
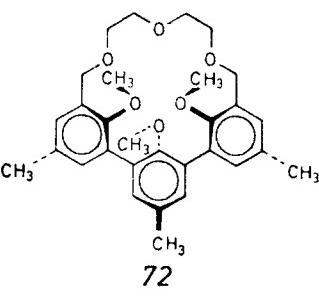
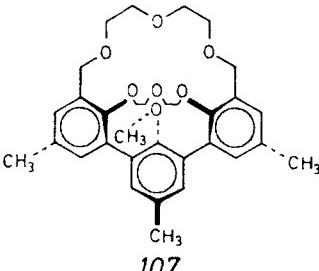
	Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+	NH_4^+
	6,3	8,4	11,4	9,9	8,5	10,1
	5,5	6,4	8,5	7,5	6,9	7,6
	6,5	8,7	9,8	8,6	7,8	7,9
	7,2	12,2	11,7	10,5	9,0	9,8
	7,3	12,7	14,0	11,8	9,7	11,0

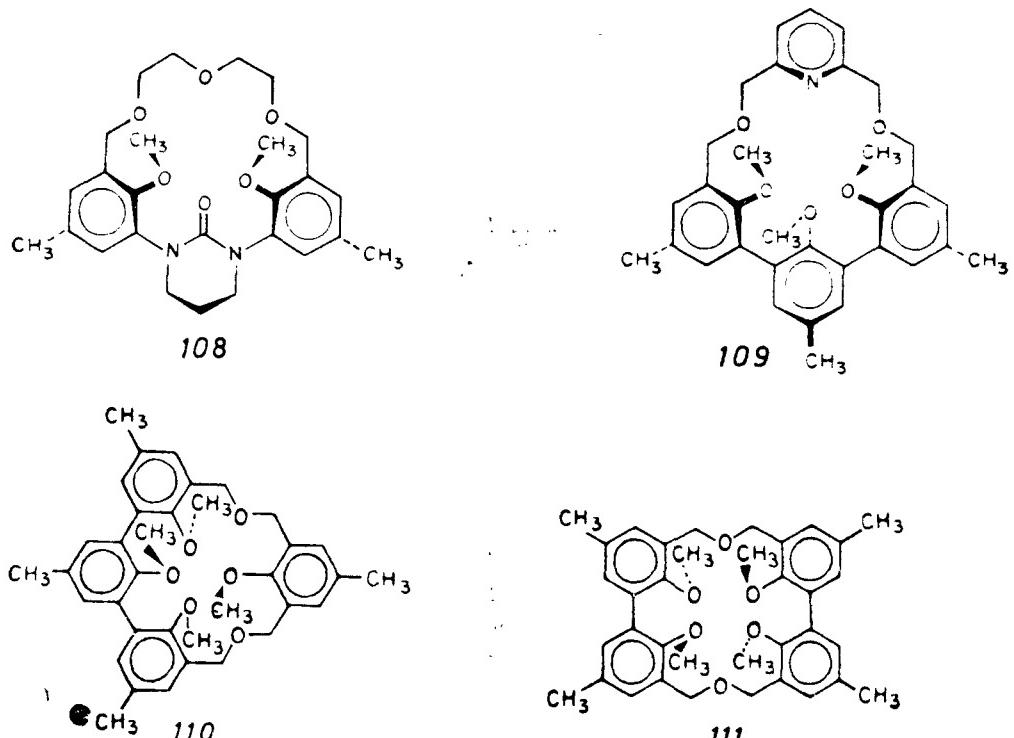
Рис. 4. Свободные энергии комплексообразования гемисферанда и различных модельных соединений с пикратами ($-\Delta G^\circ$ в ккал/моль, определенные в растворе CDCl_3 , насыщенном D_2O при 25°C).

Каждая колонка рис. 4 показывает порядок изменения величины свободной энергии комплексообразования различных лигантов с данным ионом. Для гемисферанда 72 величина свободной энергии комплексообразования превышает ту же величину для стандартного краун-эфира 99 на следующие значения $-\Delta(\Delta G)^\circ$, выраженные в ккал/моль: Li^+ 0,9; Na^+ 3,8; K^+ 0,3; Rb^+ 0,6; Cs^+ 0,5. Оба лиганда одинаково связывают NH_4^+ -ион. Аналогичные величины для гемисферанда 107 следующие: Li^+ 1,0; Na^+ 4,3; K^+ 2,6; Rb^+ 1,9; Cs^+ 1,2; NH_4^+ 0,9 ккал/моль. Таким образом, гемисферанды являются в целом лучшими комплексообразователями, чем обычные краун-эфиры. Наибольшие комплексообразующие свойства среди гемисферандов особенно по отношению к катионам щелочных металлов проявляет 99. Ряд селективности гемисферандов по отношению к ионам металлов отличается от ряда, найденного для производных 18-краун-6. Последние связывают K^+ значительно прочнее, чем Na^+ , а гемисферанды связывают эти ионы практически одинаково [5, 56].

По-видимому, повышенная прочность образуемых гемисферандами комплексов обусловлена жесткой структурой как минимум трех соседних связывающих центров, так что комплексообразование не сопровождается конформационной перестройкой хозяина. Исследование молекулярных моделей показывает, что в соединениях 72 или 107 один или несколько анизильных фрагментов можно заменить аналогичными по форме жесткими связывающими фрагментами различной природы. В качестве таких фрагментов можно использовать замещенные соответствующим образом метоксициклогексан, оксид пиридина, циклические мочевины, бензохинон, циклогексанон, циклический сульфоксид, циклический фосфиноксид или циклический амид. Аналогичным образом без нарушения способности мостиков приспособливаться к сферической полости центральные группы CH_2OCH_2 в 72 или 107 можно заменить на замещенные соответствующим образом пиридиновые или тетрагидроурановые фрагменты.

Подобная замена проиллюстрируется гемисферандами 108 и 109. В лиганде 108 центральная анизильная группа лиганда 72 заменена на фрагмент циклической мочевины. В лиганде 109 вместо CH_2OCH_2 -группы лиганда 72 введен пиридильный фрагмент. Синтез данных соединений показал, что они также обладают повышенной комплексообразующей способностью, характерной для 72 [56, 57].

Для построения гемисферандов особенно важное значение имеет относительное расположение жестких и нежестких фрагментов. Например, оба макроцикла (110 и 111) имеют в своем составе четыре анизильные и две CH_2OCH_2 -группы, введенные в 18-членные циклы. Оба соединения представляют собой ис-

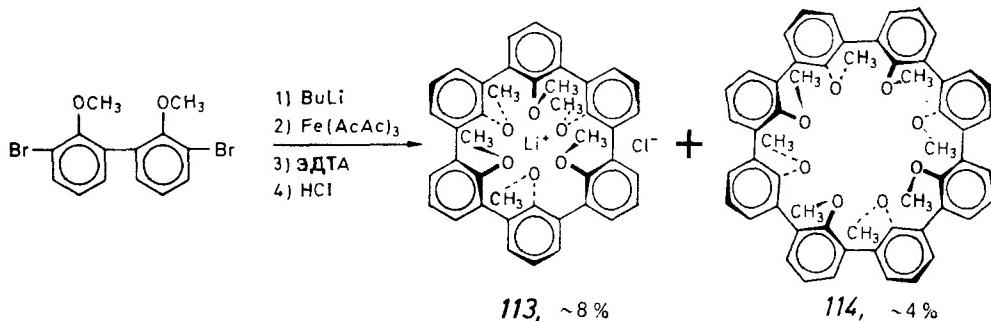
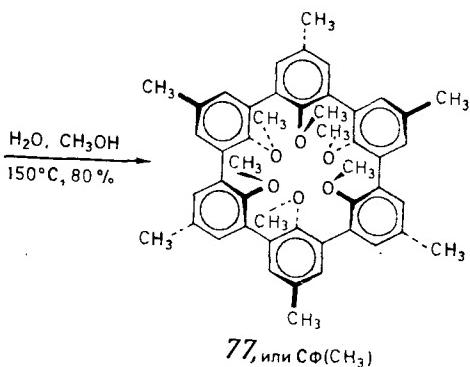
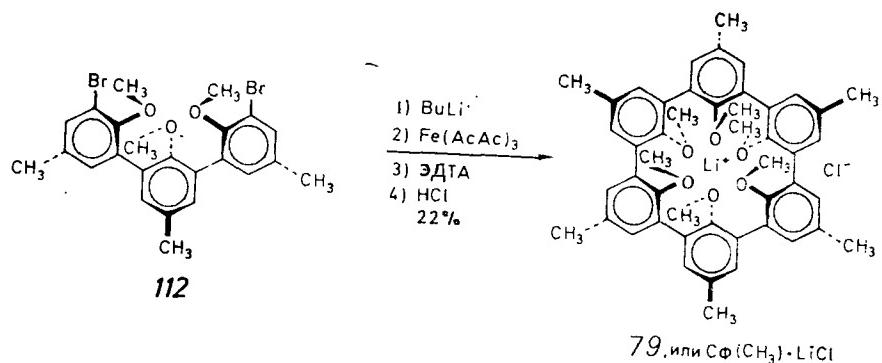


ключительно плохие комплексообразователи для шести ионов, приведенных на рис. 4 [5]. Исследование молекулярных моделей 110 показывает, что CH_3 -группа мостикового аниильного фрагмента занимает «гнездо», образованное тремя соседними аниильными группами. Перегруппировка 110 для образования комплекса с потенциальным гостем вызывает большее напряжение, чем в случае 72. Изучение молекулярных моделей 111 показывает, что, хотя четыре атома кислорода метоксигрупп и образуют «гнездо», два атома кислорода фрагментов CH_2OCH_2 расположены слишком далеко от центра полости для того, чтобы они могли участвовать в координации потенциального гостя. Таким образом, хотя принцип построения структуры гемисферанда имеет общий характер, при конструировании лигантов он должен применяться с большой осмотрительностью.

6.5. Сферанды как хозяева

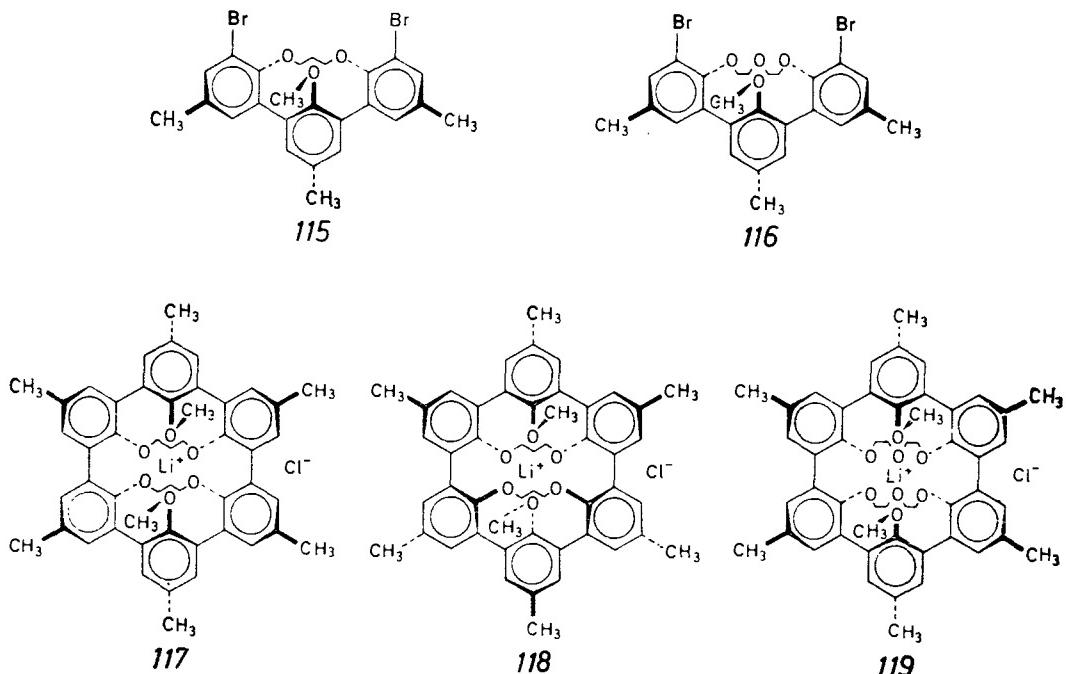
Поскольку сферанды — относительно новый класс соединений и их синтез весьма сложен, ниже приведены конечные стадии получения сферандов 79 [4] и 113 [58], идущие с замыканием цикла. Данная реакция является новой и включает окисление ариллитиевых групп при помощи $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ с образованием рекомбинирующих арильных радикалов. Выход реакции

циклизации увеличивается с разбавлением и уменьшается в присутствии сильных доноров протонов независимо от того, присутствуют ли они в качестве примесей в исходных веществах, продуктах реакции или в растворителе. Экзотермичность реакции рекомбинации арильных радикалов объясняет, почему в результате данной реакции удается получать сильнонапряженные системы.



Молекулы сферандов меньшего размера всегда содержат связанные в комплекс ионы Li^+ , которые можно удалить нагреванием комплекса в водном метаноле. Реакция разложения

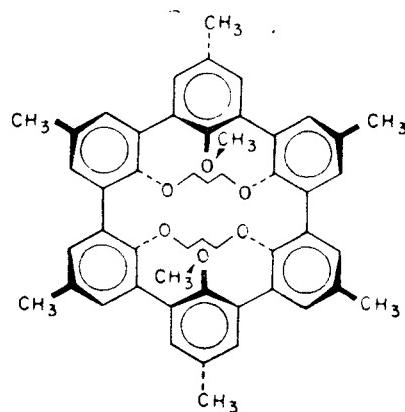
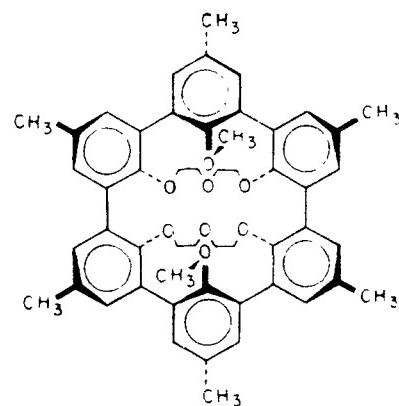
комплекса 79 идет в течение нескольких дней при температуре 150 °C, ее движущей силой является, по-видимому, кристаллизация свободного сферанда 77. Общий выход сферанда 77 из *n*-крезола составляет 9,2% [4].



При использовании дибромпроизводных 115 и 116 циклизация происходит после обработки их сначала бутиллитием, а затем $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ с образованием комплексов 117 и 119 соответственно [4, 59]. Структуры этих комплексов были установлены методами рентгеноструктурного анализа [43]. В работе [4] при описании комплекса 117 ему была ошибочно приписана изомерная структура 118. Данная ошибка отражает один очень важный момент. Структуры комплексов 118 и 79 аналогичны в том отношении, что алкильные группы, присоединенные к псевдо-орто-атомам кислорода, находятся в анти-положении друг к другу. Хотя молекулярные модели 118 удается собрать, модели комплекса 117 собрать не удается вследствие помех, оказываемых псевдо-орто-атомами кислорода, соединенными с двумя триметиленовыми мостиками $(\text{CH}_2)_3$. По аналогичной причине не могут быть собраны молекулярные КПК-модели комплекса 119, хотя легко собрать модель его изомера, в которой два мостика расположены с противоположных сторон макроцикла. По данным предварительного исследования кристаллических структур 117 и 119, расстояния между псевдо-орто-атомами кислорода составляют $\sim 2,51$ и $\sim 2,56$ Å соответственно, что примерно на 10% меньше нормального расстояния, равного

2,80 Å. Во всех прочих отношениях эти комплексы также сильно напряжены. Таким образом, хотя молекулярные КПК-модели и служат полезным путеводителем при получении комплексов гость — хозяин, они тем не менее совершенно непригодны в том случае, когда образование комплексов является результатом образования ковалентных связей между исходными продуктами, обладающими высокой внутренней энергией. Реакции, ведущие к образованию комплексов 117 и 119, включают, по-видимому, рекомбинацию арильных радикалов на стадии замыкания цикла, что обеспечивает количество энергии, достаточное для образования сильнонапряженных комплексов. Весьма возможно, что бирадикалы, предшествующие 117 и 119, уже связаны в комплекс с ионами Li^+ , и, таким образом, в реакциях образования этих соединений имеет место матричный эффект. Возможно также, что бирадикалы, из которых могли бы быть получены изомеры 117 и 119, менее прочно связывают ион Li^+ , и поэтому данные изомеры не образуются.

При нагревании в водном метаноле при температуре 100 °C комплексы 117 и 119 разлагаются с образованием свободных сферандов 120 и 121 соответственно. Движущей силой реакции разложения комплекса является выпадение в осадок свободного сферанда, нерастворимого в данной среде.

120, или Сф(CH_2)

121, или Сф(ЕОЕ)

При нагревании комплекса 113 до 200 °C в пиридине от него отщепляется одна метильная группа с образованием комплексной соли лития, из которой при нагревании в растворе кислоты образуется свободный сферанд 122. Данное производное фенола при окислении его $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ образует сферанд 123, содержащий вместо анильного фрагмента, характерного для других сферандов,ベンзохионовую группу. Оба сферанда (122 и 123)

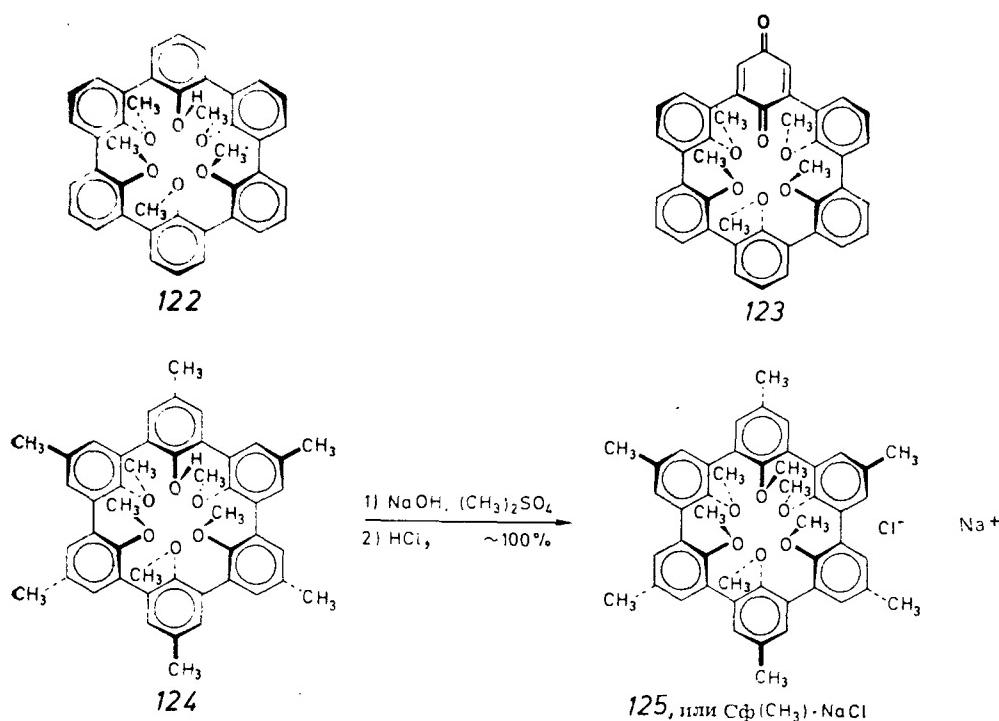
прочно связывают ион Li^+ , но комплекс, образуемый сферандом 122, менее прочен, чем комплекс сферанда 77 [58].

В ПМР-спектре каждого сферанда и его соли с ионом металла имеются химические сдвиги, характерные для протонов групп CH_3O , ArH и CH_3Ag . При комнатной температуре равновесие между свободным хозяином и его комплексом устанавливается не настолько быстро, чтобы это могло отразиться на их спектрах. Этот фактор весьма способствует исследованию этих соединений. Наиболее изучены сферанды 77, 120, 121 [56]. В последующем изложении сферанд 77 будет обозначен как $\text{Сф}(\text{CH}_3)$, 120 — как $\text{Сф}(\text{CH}_2)$ и 121 — как $\text{Сф}(\text{EOE})$.

Содержащий фенольную группу сферанд 124 был получен из комплекса $\text{Сф}(\text{CH}_3) \cdot \text{LiCl}$ (79) и затем был нагрет со смесью $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ и одного из оснований — LiOH , NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ или MgH_2 . Выпавший в растворе CH_2Cl_2 осадок был промыт водным раствором HCl . В «капсулльный» комплекс были связаны катионы первых двух оснований с образованием $\text{Сф}(\text{CH}_3) \cdot \text{LiCl}$ (79) и $\text{Сф}(\text{CH}_3) \cdot \text{NaCl}$ (125); при взаимодействии с прочими основаниями был получен лишь свободный $\text{Сф}(\text{CH}_3)$, содержащий следы $\text{Сф}(\text{CH}_3) \cdot \text{NaCl}$, за счет извлечения примеси иона Na^+ из других оснований [4].

Для получения гомогенных растворов потенциальных комплексов гость — хозяин была приготовлена смесь разбавленных растворов $\text{Сф}(\text{CH}_3)$ в CDCl_3 и HClO_4 , LiClO_4 , NaClO_4 , KClO_4 , RbClO_4 , CsClO_4 , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, CaBr_2 или их гидратов в растворе $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ в мольном соотношении 2,2:1 соответственно. К моменту регистрации ПМР-спектров все присутствующие в смеси ионы Li^+ и Na^+ были связаны в комплекс. Даже спустя продолжительное время комплексы с другими катионами не образовывались [4]. Аналогичным образом вели себя растворы сферандов, содержащих мостики, $\text{Сф}(\text{CH}_2)$ (120) и $\text{Сф}(\text{EOE})$ (121) [56]. Указанные три лиганда обладают высокой ионоселективностью. Из изученных катионов наиболее быстро связываются в комплекс при растворении их в растворе сферанда одновалентные катионы с диаметром в интервале 1,4—1,80 Å.

В отличие от всех прочих типов комплексов реэкстракция катионов при обработке растворов комплексов сферандов 77, 120 и 121 в CDCl_3 или CH_2Cl_2 водой наблюдается лишь через несколько часов или вообще не имеет места. Как свободные сферанды, так и их комплексы совершенно нерастворимы в воде, и при встряхивании растворов комплексов в CDCl_3 или CH_2Cl_2 с водными растворами различных солей они быстро обмениваются анионами. В своей способности выступать в качестве анионообменников и липофилизировать анионы эти соединения аналогичны липофильным четвертичным солям аммония [4].



При встряхивании разбавленных растворов сферандов $\text{Cф}(\text{CH}_3)$, $\text{Cф}(\text{CH}_2)$ и $\text{Cф}(\text{EOE})$ в CDCl_3 при 30°C с водными растворами HBr , LiBr , NaBr , KBr , RbBr , CsBr , MgBr_2 , CaBr_2 или SrBr_2 с концентрацией 3—6 моль/л все три сферанда в течение нескольких часов полностью связываются в комплекс только в присутствии водных растворов, содержащих NaBr или LiBr . Во всех прочих случаях происходит лишь извлечение следов Na^+ , присутствующего в качестве примеси, но образования комплекса с другими катионами не происходит. При встряхивании растворов трех сферандов с концентрацией 0,0026 моль/л с равными объемами растворов LiCl или NaCl с концентрацией 0,20 моль/л при 25°C равновесие для растворов LiCl достигается за 700—800 ч, а для растворов NaCl — за 20—125 ч. При встряхивании растворов трех комплексов этих сферандов с LiCl и NaCl в CDCl_3 с концентрацией 0,0026 моль/л с равными объемами D_2O при 25°C равновесие для комплексов Li^+ достигается за 400—800 ч, а для комплексов Na^+ — за 21—731 ч. Из определенных в этих опытах равновесных концентраций свободного сферанда и его комплекса в разных фазах для каждого из трех сферандов были определены разности свободных энергий комплексообразования LiCl и NaCl в растворе CDCl_3 , насыщенным D_2O при 25°C (табл. 3) [58]. В качестве стандарта в каждом случае был взят лиганд, обра-

Таблица 3. Разности свободных энергий комплексообразования сферандов с LiCl и NaCl, определенные в CDCl_3 , насыщенном D_2O при 25°C

Хлорид щелочного металла	$-\Delta(\Delta G^\circ)$, ккал/моль		
	$\text{Сф}(\text{CH}_3)$	$\text{Сф}(\text{CH}_2)$	$\text{Сф}(\text{EOE})$
LiCl	>10	1	0
NaCl	4	0	7

зующий самый непрочный комплекс с данной солью ($-\Delta(\Delta G^\circ) = 0$).

Для определения свободных энергий комплексообразования очень большого числа соединений был получен ряд экстракции пикратов. На рис. 5 в порядке возрастания приведены величины $-\Delta G^\circ$ (в ккал/моль) образования данными лигандами комплекса с NaPic в растворе CDCl_3 , насыщенном D_2O при 25°C . Оказалось возможным непосредственно определить величины $-\Delta G^\circ$ для сферанда $\text{Сф}(\text{CH}_2)$ (120) [56]. Эти же величины в случае сферандов $\text{Сф}(\text{CH}_3)$ (77) и $\text{Сф}(\text{EOE})$ (121) оказались слишком большими для непосредственного измерения и были оценены следующим образом. Непосредственному определению величины свободной энергии комплексообразования комплекса [2.2.1] криптанда с Na^+ мешает высокая растворимость самого криптанда (126) и его комплекса с Na^+ в воде. Опыты по равновесному распределению раствора NaPic в D_2O с растворами [2.2.1] криптанда и $\text{Сф}(\text{CH}_2)$ в CDCl_3 при 25°C показали, что константа комплексообразования криптанда больше аналогичной константы сферанда в ~ 95 раз. Эта величина была использована для оценки $-\Delta G^\circ$ [2.2.1] криптанда по пикратной шкале, и она составила $\sim 16,3$ ккал/моль. Аналогичные опыты по равновесному распределению были проведены с NaPic , [2.2.1] криптандом и $\text{Сф}(\text{CH}_3)$. Было найдено, что константа комплексообразования сферанда $\text{Сф}(\text{CH}_3)$ превышает ту же константу [2.2.1] криптанда примерно в 100 раз. Таким образом, величина $-\Delta G^\circ$ для $\text{Сф}(\text{CH}_3)$ равна примерно 19 ккал/моль [56]. Равновесие между NaPic и $\text{Сф}(\text{CH}_3)$ (77) или $\text{Сф}(\text{EOE})$ (121) устанавливается слишком медленно для того, чтобы его можно было наблюдать непосредственно. Если принять, что величины $-\Delta(\Delta G^\circ)$ этих сферандов в первом приближении не зависят от природы аниона, то $-\Delta G^\circ$ образования комплекса $\text{Сф}(\text{EOE})$ с NaPic должна быть на ~ 3 ккал/моль выше аналогичной величины для $\text{Сф}(\text{CH}_3)$ (см. табл. 3), т. е. равняться примерно 22 ккал/моль. Хотя значения $-\Delta G^\circ$, приведенные на рис. 5 для трех последних соединений, являются лишь приближенными оценками, их различие достаточно велико и может быть исполь-

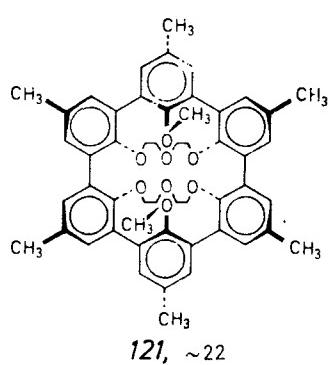
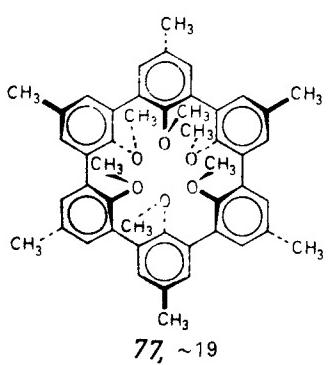
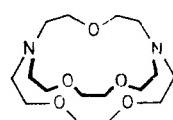
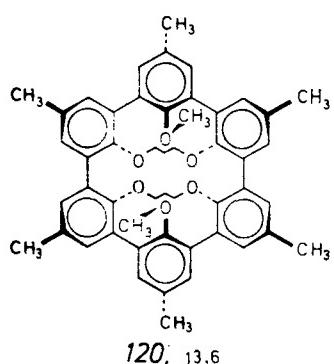
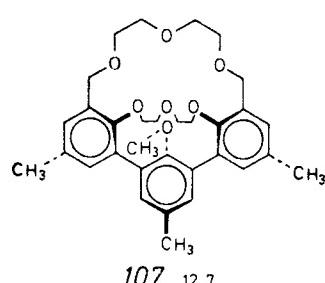
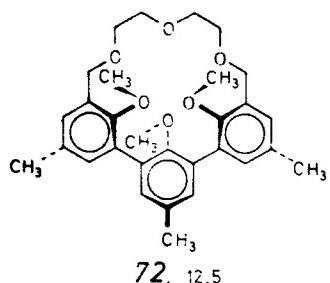
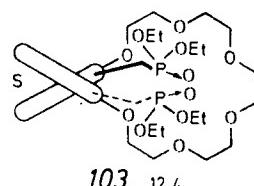
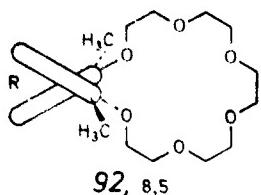
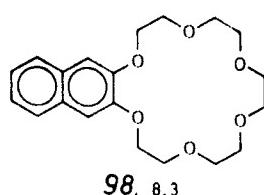
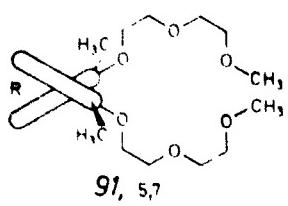


Рис. 5. Свободные энергии комплексообразования NaPic с различными лигандами ($-\Delta G^\circ$, ккал/моль), определенные при 25 °C в растворе CDCl_3 , насыщенном D_2O .

зовано для корреляции структуры с комплексообразующей способностью по отношению к иону Na^+ [56].

Связь структуры хозяина с его способностью к комплексообразованию можно сформулировать следующим образом: *чем большее число связывающих центров хозяина имеет до комплексообразования структуру, наиболее благоприятную для координации гостя, тем выше свободная энергия комплексообразования*. Этот вывод представляется очевидным, и его хорошо иллюстрируют приведенные на рис. 5 данные.

В начале ряда находится ациклический лиганд 91, свободная энергия комплексообразования которого равна 5,7 ккал/моль. Он организован в том смысле, что все шесть атомов кислорода находятся в конформационно гибких цепях, *легко поддающихся организации таким гостем, как ион Na^+* . Он дезорганизован в том смысле, что для связи с ионом Na^+ ему необходимо исключить много конформационных степеней свободы и высвободить неподеленные электронные пары атомов кислорода от взаимодействий с растворителем или CH_2 -группами цепей.

В ряду трех краун-соединений (98, 92 и 103) значения $-\Delta G^\circ$ возрастают и составляют 8,3, 8,5 и 12,4 ккал/моль соответственно. В этих лигандах атомы кислорода частично организованы благодаря их введению в конформационно подвижный макроцикл. Эти же атомы кислорода дезорганизованы для комплексообразования в том плане, что в некоторых из возможных конформаций макроцикла неподеленные электронные пары этих атомов могут взаимодействовать с растворителем или CH_2 -группами. Тот факт, что по сравнению с открытой системой макроцикл более организован, приводит к росту свободной энергии комплексообразования примерно на 3 ккал/моль. Наличие в краун-эфире 103 двух дополнительных кислородсодержащих связывающих центров дает еще почти 4 ккал/моль. Наличие объемистых $\text{PO}(\text{OEt})_2$ -групп, по-видимому, ограничивает число исключаемых при комплексообразовании конформаций макроцикла и число разрушаемых при этом электронных взаимодействий с растворителем.

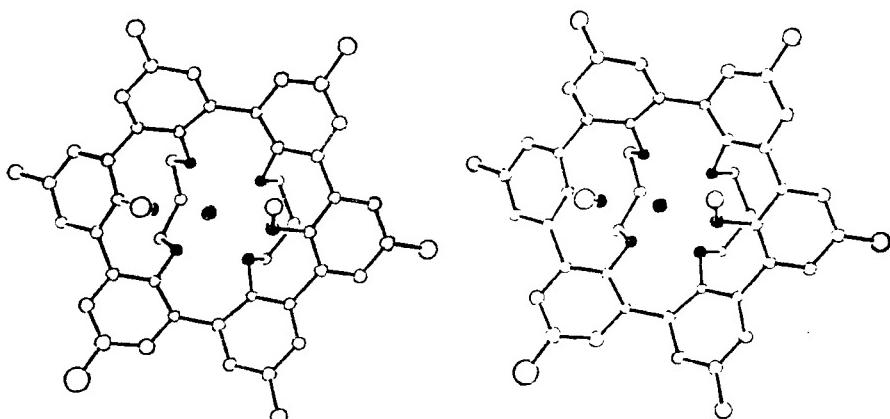
В гемисферах 72 и 107 три атома кислорода CH_3O -групп жестко организованы для комплексообразования, и их неподеленные электронные пары хорошо экранированы от взаимодействий с растворителем. Однако мостик $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2$ все еще сохраняет конформационную подвижность. Три атома кислорода CH_2OCH_2 -групп этого мостика могут принять *экзоположение* для взаимодействия с растворителем, и три CH_2 -группы могут принять *эндо*-положение и понизить энергию атомов кислорода CH_3O -групп посредством взаимодействий $\text{CH}_2 \cdots \text{OCH}_3$. В гемисферанде 107 в дополнительном (более

коротком) мостике присутствует один дополнительный жестко организованный атом кислорода, и более длинный мостик сохраняет свою конформационную подвижность. Изучение молекулярных моделей гемисферанда 107 и кристаллической структуры 72 (см. 73) [48] и его комплекса с $M_3CNH_3^+$ (75) [43] показывает, что комплексообразование сопровождается значительным напряжением молекулы 107, особенно в случае таких небольших ионов, как Na^+ . Если бы это напряжение было меньше, величина свободной энергии комплексообразования для 107 была бы выше.

Свободная энергия комплексообразования сферанда 120 с ионом Na^+ равна 13,6 ккал/моль и минимальна для сферандов, приведенных на рис. 5. Его молекулярную КПК-модель удается построить, если только срезать примерно 10% от каждого из атомов кислорода, присоединенных к триметиленовым мостикам. Данная модель обладает конформационной жесткостью в том отношении, что неподеленные электронные пары всех шести атомов кислорода направлены внутрь полости. Однако данные атомы кислорода расположены вокруг полости неравномерно, так как четыре атома кислорода, заканчивающих мостики, находятся с одной стороны, а два атома кислорода метоксигрупп — с другой. Таким образом, «метильная» сторона полости более открыта, чем «метиленовая». Введение в модифицированную модель $Cf(CH_2)$ сферы диаметром 1,48 Å не вносит в систему дополнительного напряжения, но помещенная в полость сфера диаметром 1,95 Å расталкивает атомы кислорода и еще более деформирует структуру скелета лиганда. Это предполагает, что $Cf(CH_2)$ будет предпочтительнее связывать ионы Li^+ , а не Na^+ .

Кристаллическая структура комплекса $Cf(CH_2) \cdot LiFeCl_4$ (127) может быть разделена плоскостью, проходящей через ион Li^+ и две метоксигруппы, на две практически зеркальные половины. Пять расстояний $Li^+ \cdots O$ находятся в интервале 2,0—2,1 Å, но один из атомов кислорода метоксигрупп расположен на расстоянии 2,9 Å от центрального иона. Рассчитанный с учетом пяти атомов кислорода средний диаметр иона Li^+ равен 1,26 Å; с учетом шести атомов он составляет 1,54 Å. Для двух групп арильных фрагментов, присоединенных к мостику, двуграные углы при связях $Ar-Ag$ равны 28 и 34°, а для других арильных фрагментов — 46, 51, 51 и 45° (среднее значение 42°). Соединенные с метоксигруппами арильные циклы изогнуты по осям $O-Ar-CH_3$ на 4 и 7°, а присоединенные к мостикам — на 10, 11, 5 и 10° (в среднем на ~8°). Атомы кислорода метоксигрупп отстоят от плоскостей арильных циклов на 0,08 и 0,18 Å, а четыре соединенные с мостиками атома кислорода — на 0,17, 0,32, 0,21 и 0,26 Å (в среднем на 0,20 Å). Соединенные с ариль-

ными группами атомы углерода отстоят от плоскости арильного цикла на 0,22—0,38 Å (в среднем на 0,29 Å). Расстояния между двумя группами атомов кислорода, оканчивающих триметиленовые мостики, равны 2,50 и 2,52 Å, а расстояния между атомами кислорода метокси- и метиленоксигрупп равны 2,68, 2,74, 2,72 и 2,72 Å. Расстояния между атомами кислорода в двух мостиках $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ равны 2,63 и 2,95 Å [43]. Таким образом, семь из девяти расстояний между ближайшими атомами кислорода в молекуле 127 значительно ниже нормального вандерваальсова расстояния контакта двух атомов кислорода, равного 2,80 Å, причем некоторые из них — весьма значительно. В данном комплексе сферанда с литием лиганд сильно напряжен. Данные о кристаллических структурах свободного сферанда $\text{Cf}(\text{CH}_2)$ или его комплекса с Na^+ пока отсутствуют. Структура 127 представляет собой стереоскопическое изображение комплекса $\text{Cf}(\text{CH}_2) \cdot \text{Li}^+$ (ион FeCl_4^- опущен), которое позволяет увидеть многие из деформаций.



127

Лиганд 126 — это [2.2.1]криптаид, наиболее прочно связывающий Na^+ из всех простых криптандов [6]. Значение $-\Delta G^\circ$ для него равно $\sim 16,3$ ккал/моль. Оно располагается почти посередине между значениями, полученными для двух самых слабо связывающих сферандов [56]. Лиганд 126 представляет собой 1,9-диаза-18-краун-6, содержащий мостик $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, расположенный между двумя атомами азота. Мостик вводит в систему удачно расположенный седьмой связывающий центр и исключает большинство конформационных степеней свободы, доступных краун-эфирам. Изучение молекулярных моделей 126 показывает, что в любое время две из его метиленовых групп могут повернуться внутрь, заполнив его собственную полость, и вступить во взаимодействие с трансаннулярно расположенные-

ми атомами кислорода, как в структуре 52 его аналога — [2.2.2]криптанда [24]. Большинство неподеленных электронных пар может участвовать во взаимодействии с растворителем.

Величина свободной энергии комплексообразования сферанда $\text{Cf}(\text{CH}_3)$ (77) с Na^+ равна примерно 19 ккал/моль [56]. Как показывают молекулярные модели и подтверждают ПМР-спектры, все шесть метоксигрупп эквивалентны. Изучение кристаллической структуры 78 данного сферанда показывает, что все шесть атомов кислорода этих групп образуют своего рода октаэдр, в который вписана почти сферическая полость, «устланная» 24 электронами. Данный лиганд, по-видимому, лишен конформационных степеней свободы; возможно лишь вращение метильных групп вокруг их осей. Шесть метильных и шесть арильных групп экранируют неподеленные электронные пары атомов кислорода от взаимодействий с растворителем, и структура молекулы исключает какие-либо вандерваальсовы взаимодействия атомов кислорода с другими (не кислородными) атомами. При образовании данным сферандом комплекса с LiCl (80) [43] диаметр полости уменьшается от 1,62 до 1,48 Å. При образовании комплекса с LiCl уменьшаются отклонения от planarity и деформации валентных углов, обусловленные наличием в свободном лиганде электронных взаимодействий между ближайшими атомами кислорода.

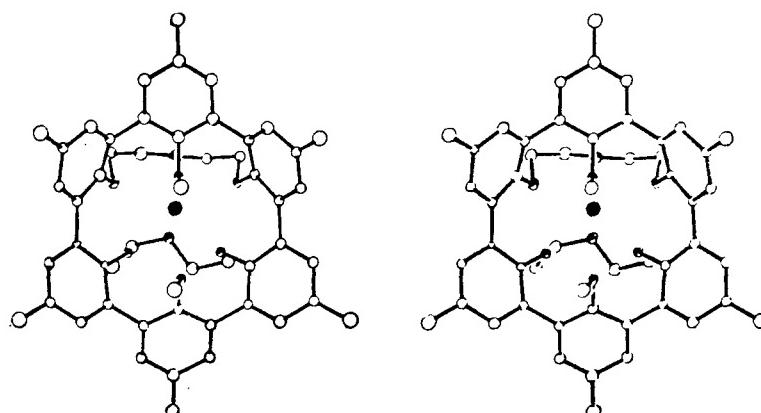
Определена кристаллическая структура комплекса $\text{Cf}(\text{CH}_3) \cdot \text{NaSO}_4\text{CH}_3$ [43]. В кристалле данная молекула обладает симметрией третьего порядка, и атомы кислорода образуют октаэдр, в центре которого расположен ион Na^+ . Диаметр иона Na^+ равен 1,76 Å, что значительно меньше значения 1,95 Å, полученного при изучении кристаллической структуры комплекса бензо-15-краун-5· $\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$ [60]. Среднее отклонение всех шести атомов углерода каждого бензольного кольца от плоскости, проведенной через них по методу наименьших квадратов, составляет 0,02 Å в комплексе $\text{Cf}(\text{CH}_3) \cdot \text{NaSO}_4\text{CH}_3$ и 0,03 Å в свободном $\text{Cf}(\text{CH}_3)$. Среднее отклонение атомов углерода, присоединенных к арильному циклу, от плоскости цикла одинаково как в комплексе, так и в свободном сферанде и составляет 0,16 Å. Расстояние атома кислорода от плоскости соединенной с ним арильной группы составляет в комплексе 0,11 Å, а в свободном сферанде — 0,20 Å. Отклонение арильного цикла от planarity по оси $\text{O}-\text{Ar}\text{CH}_3$ составляет в комплексе 4°, а в лиганде — 6°. Двугранный угол между соседними ароматическими циклами в сферанде составляет 52°, а в комплексе — 60°. Расстояние между псевдо-ортого-атомами кислорода в комплексе равно 2,99 Å, а в сферанде — 2,92 Å. Таким образом, присущее сферанду $\text{Cf}(\text{CH}_3)$ напряжение несколько перераспределяется при его комплексообразовании с ионом Na^+ [43].

Все эти эффекты обусловлены тем фактом, что в отличие от всех прочих «сконструированных», а затем синтезированных лигандов сферанды практически полностью организуются для комплексообразования в процессе их синтеза. При комплексообразовании с ними не требуется, да и невозможна какая-либо заметная дальнейшая организация. За исключением небольших изменений валентных углов и вращения групп вокруг связей, вызываемых в лигандах комплексообразованием, гостю не требуется реорганизовывать хозяина для того, чтобы образовать с ним комплекс. Данная особенность объясняет, почему сферанд 77, содержащий всего шесть связывающих центров, является гораздо более сильным комплексообразователем, чем криптанд 126 или гемисферанд 107 с семью связывающими центрами или модифицированный краун-эфир 103 с восемью связывающими центрами. Сравнение стандартных краун-эфиров 98 или 99 с шестью кислородными связывающими центрами и сферанда 77 также с шестью кислородными связывающими центрами показывает, что разница в структурной организации этих двух типов лигандов приводит к тому, что разность величин свободных энергий комплексообразования с ионом составляет почти 11 ккал/моль. Большая часть этой разницы обусловлена различной степенью предварительной организации этих двух типов лигандов.

Для сферанда Сф(ЕОЕ) (121) величина свободной энергии комплексообразования с ионом Na^+ равна ~ 22 ккал/моль (рис. 5) и из всех определенных для любого лиганда является максимальной. Молекулярные КПК-модели 121 удается собрать только в том случае, если срезать примерно 10% от диаметра четырех атомов кислорода, присоединенных к мостикам $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. За исключением крайне небольшой подвижности мостиков, модель является конформационно жесткой. Шесть арильных атомов кислорода расположены таким образом, что их неподеленные электронные пары направлены внутрь полости, а присоединенные к этим атомам группы — в противоположную полости сторону. Мостик $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ по оси $\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{O}$ может принимать только *гош*-конформацию. Образовавшаяся в Сф(ЕОЕ) полость «выстлана» 32 электронами, но является, скорее, эллипсоидальной, а не сферической. Сфера диаметром 1,95 Å входит в эту полость лучше, чем сфера диаметром 1,48 Å.

В кристаллическом состоянии через молекулу Сф(ЕОЕ) · LiCl также можно провести плоскость, делящую ее на две почти зеркальные половины. Среднее расстояние семи атомов кислорода, координирующих ион Li^+ , от центрального иона лежит в пределах 2,00—2,44 Å, что делает средний диаметр иона Li^+ равным 1,72 Å. Это значение значительно больше, чем по-

лученное для шестикоординированного иона лития в комплексе $\text{Cf}(\text{CH}_3) \cdot \text{LiCl}$, где его диаметр равен 1,48 Å. Некоординирующий атом кислорода метоксигруппы расположен на расстоянии 3,47 Å от иона Li^+ . Для двух групп арильных циклов, присоединенных к мостикам, двугранные углы при связях $\text{Ag}-\text{Ag}$ составляют 40 и 44°, а для остальных — 50, 46, 59 и 60° (среднее значение 50°). Арильные группы с метоксизаместителями деформированы по оси $\text{O}-\text{Ag}-\text{CH}_3$ на 2 и 4°, а соединенные с мостиками — на 7, 10, 9 и 11° (в среднем на ~7°). Атомы кислорода метоксигрупп отстоят от плоскости арильного цикла на 0,05 и 0,14 Å, а соединенные с мостиками — на 0,20, 0,34, 0,38 и 0,42 Å (среднее расстояние 0,27 Å). Величина расстояния атомов углерода от плоскости соединенного с ними арильного цикла лежит в интервале 0,06—0,53 Å (в среднем 0,32 Å), причем наиболее смещены атомы углерода при арильных циклах, соединенных с мостиками. Расстояния между двумя группами соседних атомов кислорода, оканчивающих мостики, равны 2,57 и 2,58 Å, а расстояния между ближайшими атомами кислорода метокси- и метиленоксигрупп составляют 2,80, 2,87, 2,90, 2,95 и 3,07 Å. В двух мостиках $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ четыре межатомных расстояния кислород — кислород равны 2,70, 2,68, 2,64 и 2,75 Å [43]. Таким образом, шесть межатомных расстояний кислород — кислород меньше нормального вандерваальсова расстояния контакта, равного 2,80 Å, причем некоторые из них — весьма значительно. Очевидно, что лиганд в данном комплексе с ионом лития сильно напряжен. Данные о кристаллических структурах свободного сферанда $\text{Cf}(\text{EOE})$ и его комплекса с ионом Na^+ пока отсутствуют. Структура 128 представляет собой стереоскопическое изображение кристаллической структуры комплекса $\text{Cf}(\text{EOE}) \cdot \text{LiCl}$. На приведенной ниже форме ясно видны деформации арильных циклов и их связей с заместителями.



Эффективные диаметры пяти-, шести- и семикоординированного иона лития в комплексах $\text{Cf}(\text{CH}_2)\text{Li}^+$, $\text{Cf}(\text{CH}_3)\text{Li}^+$

и Сф(EOE)Li⁺ равны 1,26, 1,48 и 1,72 Å соответственно. Эти величины сравнимы со следующими средними значениями, рассчитанными из межатомных расстояний в нескольких кристаллических структурах: четырехкоординированный, тетраэдрический 1,12 Å; пятикоординированный 1,36 Å; шестикоординированный, октаэдрический 1,50 Å [61].

Увеличение свободной энергии комплексообразования иона Na⁺ при переходе от лиганда Сф(CH₃) к лиганду Сф(EOE) на 3 ккал/моль объясняется несколькими факторами. 1. Поскольку в комплексе Сф(EOE)·LiCl ион Li⁺ координирован семью атомами кислорода, то ион Na⁺ в комплексе Сф(EOE)·NaCl должен быть координирован минимум семью атомами кислорода, что на один больше, чем в комплексе Сф(CH₃)·NaCl. 2. Вероятно, диаметры полости Сф(EOE) и иона Na⁺ лучше соответствуют друг другу, чем диаметр полости Сф(CH₃) и иона Na⁺.

Разница в свободных энергиях комплексообразования с ионом Na⁺ между лигандром, организованным для этого в максимальной степени и наименее организованным лигандром с шестью атомами кислорода (открытоцепной лигандр 91), составляет примерно 16 ккал/моль (что соответствует разнице в константах ассоциации K_a , равной 10¹²) [58]. Таким образом, почти полная организация хозяина в процессе его синтеза до комплексообразования, а не во время комплексообразования приводит к получению наиболее прочно связывающего лиганда по натрийпикратной шкале.

Скорость реакции разложения комплекса Сф(CH₂)·NaPic в растворе CDCl₃, насыщенным D₂O при 25 °C, определялась методами ПМР-спектроскопии по переносу иона Na⁺ от немеченого Сф(CH₂) к соединению с двумя дейтерированными метоксигруппами; константа скорости составляла 2,2·10⁻⁴ с⁻¹. Константа комплексообразования Сф(CH₂) с NaPic была получена методом экстракции пикрата и составляла примерно 9,1·10⁻⁹ л·моль⁻¹. Таким образом, константа скорости реакции комплексообразования Сф(CH₂) с NaPic должна равняться примерно 2,0·10⁶ л·моль⁻¹·с⁻¹, что в 10⁴ раз меньше констант скорости реакций, контролируемый диффузией [56].

В экспериментах по конкурентному комплексообразованию сферандов Сф(CH₃) и Сф(CH₂) с растворами эквимолярного количества NaBr в CDCl₃, содержащими 5 об. % (CD₃)₂SO, отношение констант скорости реакции найдено примерно равным единице. Аналогичный эксперимент, проведенный с LiBr, показал, что константа скорости для Сф(CH₂) в 1,5 раза больше. В той же самой среде при взаимодействии эквимолярных количеств NaX и LiX с эквимолярным количеством любого из сферандов отношение скоростей связывания Na⁺ и Li⁺ колеба-

лось в пределах от 2 до 10 в зависимости от природы сферанда и противоиона (Pic^- , Br^- или ClO_4^-). Таким образом, константы скоростей комплексообразования всех трех сферандов с ионами Na^+ или Li^+ различаются не более чем в 10 раз. Следовательно, различия в константах равновесия реакций комплексообразования этих сферандов с ионами Na^+ и Li^+ вызваны различиями в константах скоростей реакций разложения, а не образования комплексов [56].

Возникает вопрос, почему при контакте растворов сферандов в CDCl_3 с водными растворами солей равновесие с комплексом устанавливается столь длительное время. Этим свойством не обладают краун-эфиры и гемисферанды. В отличие от других молекул-хозяев связывающие центры сферандов не могут последовательно вытеснять H_2O или $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ из сольватной оболочки Li^+ или Na^+ . Изучение молекулярных моделей показывает, что для образования комплекса со сферандами ион металла должен пройти через липофильный «рукав», диаметр которого достаточно мал для того, чтобы предотвратить вход ионов, имеющих более одного лиганда (см. 81). Принцип микроскопической обратимости требует, чтобы при распаде комплекса ионы металла, выходящие в растворитель, имели первоначально не более одного лиганда. По-видимому, сферанды не могут образовывать комплексы на границе раздела фаз $\text{D}_2\text{O}-\text{CDCl}_3$, как это возможно для лигандов, электроны которых могут быть обращены наружу. Малая растворимость сферандов в D_2O препятствует протеканию быстрой реакции комплексообразования в водной фазе. Аналогично комплексообразование в фазе CDCl_3 идет крайне медленно, поскольку концентрации NaPic и LiPic очень малы. Предварительные опыты показали, что скорость установления равновесия можно резко увеличить путем улучшения смешения фаз. Для имеющихся в настоящее время сферандов лимитирующей стадией является межфазный перенос. Были предложены структуры водорастворимых сферандов, и в настоящее время эти соединения синтезируются.

Та скромная информация, которой мы располагали в момент написания данного обзора, позволяет предположить, что сферанд $\text{Cf}(\text{CH}_2)$ связывает Li^+ лучше, чем Na^+ . При смешении раствора $\text{Cf}(\text{CH}_2)\cdot\text{NaPic}$ с эквимолярным количеством LiPic в CDCl_3 , содержащим 5 об. % $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, при 25°C более чем 95% Na^+ замещается на Li^+ . Таким образом, в данном растворителе энергия комплексообразования $\text{Cf}(\text{CH}_2)$ с LiPic примерно на 3,5 ккал/моль выше, чем с NaPic . Данные, приведенные в табл. 3, показывают, что в CDCl_3 , насыщенном D_2O , энергия комплексообразования $\text{Cf}(\text{CH}_2)$ с LiCl на 1 ккал/моль выше, чем у $\text{Cf}(\text{EOE})$, а у $\text{Cf}(\text{CH}_3)$ — более чем на 9 ккал/моль выше, чем у $\text{Cf}(\text{CH}_2)$. В другом опыте комплекс [2.1.1]криптанда

с LiPic смешивался с эквимолярным количеством раствора Сф(CH₂) в CDCl₃, насыщенном D₂O, при 25 °C. При достижении равновесия отношение [2.2.1] криптанд·LiPic к Сф(CH₂)·LiPic было равно единице. Из всех криптандов [2.1.1] криптанд лучше всех связывает ион лития [6]. Эти данные позволяют предположить, что при распространении литийпикратной экстракционной шкалы на сферанды самым сильным комплексообразователем будет Сф(CH₃), величина свободной энергии комплексообразования которого будет лежать в интервале 25—29 ккал/моль, что более чем на 9 ккал/моль превышает аналогичную величину для лучшего комплексообразователя с ионом лития в ряду криптандов, также содержащего шесть связывающих центров [56].

Способность данных трех сферандов к образованию комплексов с LiCl уменьшается в ряду Сф(CH₃) ≫ Сф(CH₂) > > Сф(EOE) (см. табл. 3). Данный ряд хорошо коррелируется с их структурой. Сравнение кристаллических структур Сф(CH₃) [78] и Сф(CH₃)·LiCl [43] показывает, что комплексообразование устраняет большую часть напряжения (см. рис. 3). Сравнение кристаллической структуры комплекса Сф(CH₂)·LiFeCl₄ с модифицированными молекулярными КПК-моделями Сф(CH₂) показывает, что при образовании комплекса с ионом лития напряжение в структуре лиганда ослабевает лишь незначительно. Подобное же сравнение кристаллической структуры Сф(EOE) [43] с модифицированными молекулярными КПК-моделями Сф(EOE) показывает, что при образовании комплекса с ионом лития напряжение в структуре лиганда может даже возрасти, поскольку полость в Сф(EOE) оказывается слишком большой для этого иона [58].

6.6. Селективность комплексообразования хозяина с ионом металла

Многие потенциальные области применения лигандов зависят от их селективности по отношению к ионам металлов. Величины свободной энергии комплексообразования — ΔG° , определенные при помощи ряда экстракции пикратов, являются удобной мерой ионной селективности различных лигандов в условиях, пригодных для действительного разделения гостей. Нижний предел такой шкалы имеет величину около 6 ккал/моль, а верхний — около 16 ккал/моль. Данная шкала может быть расширена за счет применения других противононов или установлением равновесия в отсутствие водной фазы между гостем и двумя хозяевами, свободные энергии комплексообразования которых различаются лишь на несколько килокалорий на моль. В результате аналогичных опытов эта шкала может быть допол-

нена лигандами, комплексы которых более растворимы в воде, чем в CDCl_3 , насыщенном водой.

Шкалу можно продлить почти до значения 30 ккал/моль, но она будет ограничиваться скоростью распада комплексов. Примером может служить комплекс $\text{Cf}(\text{CH}_3) \cdot \text{LiCl}$, который при контакте его растворов в CDCl_3 с водой не разрушается в течение нескольких сотен часов при 25°C . Возможно, что применение повышенных температур и больших скоростей перемешивания позволит довести скорость разрушения комплексов до более разумных размеров. Желательно, чтобы сравнение способности всех лигандов к комплексообразованию проводилось при помощи одной и той же или связанных шкал, как это имеет место для кислотности карбоновых кислот.

Примером селективности краун-эфирных лигандов к катионам щелочных металлов, определенной при помощи ряда экстракции пикратов, может служить селективность стандартного краун-эфира $\text{Nap}(\text{OEOEO})_2\text{E}$ (98). Значения $-\Delta G^\circ$ (в ккал/моль) для различных ионов равны: Li^+ 5,9; Na^+ 8,3; K^+ 10,8; Rb^+ 9,6; Cs^+ 8,3. Максимальная разность $-\Delta(\Delta G^\circ)$ в этом ряду для Li^+ и K^+ равна ~ 5 ккал/моль. Тот же порядок сохраняется и для целого ряда модифицированных краун-соединений. Они включают лиганды, содержащие от шести до двенадцати связывающих центров, лиганды с двумя макроциклами, расположеными в виде раскрытой «пасты» (например, 58), макроциклы, стянутые мостиками, такие, как 64, и большое число других лигандов с иными типами связывающих фрагментов. Для большинства лигандов с многими конформационными степенями свободы, в структуре которых преобладают связывающие фрагменты типа $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, максимальная величина $-\Delta G^\circ$ соответствует иону K^+ , а минимальная — Li^+ , и максимальная разница между ними равна 5 ккал/моль [28, 42].

Гемисферанды лучше связывают ионы щелочных металлов, чем краун-эфиры, максимальное значение разности $-\Delta(\Delta G^\circ)$ составляет для 107 около 7 ккал/моль и относится к K^+ и Li^+ (рис. 4). Последовательность изменения значений $-\Delta G^\circ$ для гемисферандов отличается от аналогичной последовательности для краун-эфиров только тем, что в случае краун-эфиров, содержащих шесть атомов кислорода (например, 98), K^+ связывается прочнее Na^+ на $\sim 2,5$ ккал/моль, но для гемисферанда 72, также содержащего шесть атомов кислорода, Na^+ связывается прочнее K^+ на $\sim 0,5$ ккал/моль [56].

В метаноле как растворителе ионная селективность криптандов гораздо выше, чем у краун-эфиров. Сравнение в ряду соединений затруднено, поскольку лишь для немногих из них определен ряд экстракции пикратов. При температуре 25°C в растворе метанола 18-краун-6 и циклогексано-18-краун-6 связывают

K^+ прочнее, чем Na^+ , примерно на 2,4 и 2,1 ккал/моль соответственно [6], что близко к величине 2,5 ккал/моль, полученной для $\text{Nap(OEOEO)}_2\text{E}$ (98) в системе $\text{CDCl}_3 - \text{D}_2\text{O}$. В метаноле [2.1.1]криптанд связывает Li^+ прочнее, чем Na^+ , более чем на 2,1 ккал/моль, а Na^+ — прочнее, чем K^+ , на 5,1 ккал/моль. В том же самом растворителе [2.2.1]криптанд стольочно связывает все три иона, что они выходят за пределы шкалы ($-\Delta G^\circ > 8,3$ ккал/моль для Li^+ и $> 10,8$ ккал/моль для Na^+ и K^+), так что сравнение оказывается невозможным [6]. В воде [2.2.1]криптанд связывает Na^+ и K^+ одинаковоочно ($-\Delta G^\circ = 7,4$ ккал/моль), и оба иона связываются на 3,9 ккал/моль прочнее, чем Li^+ . В 95%-ном метаноле, содержащем 5% воды, свободная энергия комплексообразования [2.2.2]криптанда с ионом K^+ равна 12,9 ккал/моль, а с Na^+ — 9,7 ккал/моль, так что K^+ связывается прочнее Na^+ на 3,2 ккал/моль [6].

Изучение кристаллических структур комплексов [2.1.1]криптанда с LiI , [2.2.2]криптанда с NaI и [2.2.2]криптанда с KI показывает, что все они являются «капсулыми», причем диаметр полости хозяина достаточно хорошо соответствует диаметру гостя, что обеспечивает устойчивость комплекса [24]. Примером слишком большого размера гостя может служить связывание K^+ с [2.1.1]криптандом ($-\Delta G^\circ = 3,2$ ккал/моль в метаноле). Молекулярные КПК-модели показывают, что ион K^+ образует с данным лигандом комплекс типа «насест», а не «капсулный» комплекс. Подобное связывание зависит от способности электронных пар развернуться в сторону гостя, расположенного не в центре.

Три сферанда — $\text{Cf}(\text{CH}_3)$, $\text{Cf}(\text{CH}_2)$ и $\text{Cf}(\text{EOE})$ — из всех ионов щелочных металлов могут, по-видимому, связывать только ионы Na^+ и Li^+ [4, 56, 59]. Использование кристаллической структуры $\text{Cf}(\text{CH}_3)$ и молекулярной модели $\text{Cf}(\text{CH}_2)$ показывает, что образование комплекса типа «насест» невозможно, поскольку электронные пары атомов кислорода будут полностью экранированы от возможных гостей CH_3^- , C_6H_2^- или CH_2 -группами. Рассмотрение молекулярных моделей $\text{Cf}(\text{EOE})$ показывает, что лишь два мостиковых атома кислорода могут контактировать с внешними гостями, и то только поочередно. Методом экстракции пикрата, позволяющим обнаружить связывание ионов при свободной энергии комплексообразования не менее 6 ккал/моль, взаимодействия этих сферандов с ионами K^+ не обнаружено. Таким образом, прочность связывания иона Na^+ в растворе CDCl_3 , насыщенному D_2O , при 25°C превышает прочность связывания иона K^+ сферандами $\text{Cf}(\text{EOE})$, $\text{Cf}(\text{CH}_3)$ и $\text{Cf}(\text{CH}_2)$ на 16, 13 и 8 ккал/моль соответственно. Имеющиеся неполные данные позволяют предположить, что $\text{Cf}(\text{CH}_3)$ связывает Li^+ прочнее, чем Na^+ , более чем на 7 ккал/моль, но

Cf(EOE) связывает Na^+ прочнее Li^+ примерно на 8 ккал/моль [56].

До настоящего времени сообщалось лишь об очень немногих краун-эфирах, взаимодействующих с Cs^+ сильнее, чем с K^+ . Предварительные опыты позволяют предположить, что определенная при помощи ряда экстракции пикратов свободная энергия комплексообразования CsPic с лигандром $(\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3)_8$ (114), содержащим восемь атомов кислорода, превышает свободную энергию его комплексообразования с RbPic или KPic на несколько килокалорий на моль. Лиганд 114 по форме напоминает тор. Когда все восемь атомов кислорода обращены внутрь, они образуют квадратную антипризму. Изучение молекулярных КПК-моделей показывает, что когда все метильные группы обращены внутрь, то диаметр полости в зависимости от размеров двугранного угла $\text{Ag}-\text{Ag}$ колеблется от 3,4 до 5,2 Å. (При максимально допустимом двугранном угле, обеспечивающем максимальный размер полости, в полость молекулярной КПК-модели данного лиганда войдет и изношенный теннисный мяч.) Таким образом, в молекулярных моделях 114 все атомы кислорода могут одновременно касаться сферы с эффективным диаметром иона Cs^+ , равным 3,4 Å, в то время как ионы меньшего размера будут «болтаться и греметь» в этой полости. Следовательно, полужесткие системы дают возможность построить лиганды, которые ионоселективны к гостям, превосходящим по размеру ион K^+ [58].

К. Н. Трублад выражает благодарность Национальному научному фонду (National Science Foundation) за стипендии 72-04385, GP-28248 и 77-18748, предоставленные для проведения части рентгеноструктурного анализа. Д. Дж. Крам выражает благодарность Департаменту фундаментальных наук министерства энергетики за финансовую помощь при проведении ряда синтезов и определения свободной энергии комплексообразования [контракт AT(04-3)34, Р. А. 218]. Оба автора выражают искреннюю благодарность д-рам И. Гольбергу, Ч. Б. Ноблеру и Э. Маверику за предоставление информации о кристаллических структурах до ее опубликования, а также Р. Ч. Хэльджсону, Т. Канеде, Г. М. Лейну, П. Ченгу, Г. Д. Я. Соре, И. Дикеру, М. Ньюкомбу и Т. Л. Тарновски за большую помощь в вопросах, касающихся органической химии.

Литература

1. Kyba E. P., Helgeson R. C., Madan K., Gokel G. W., Tarnowski T. L., Moore S. S., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc., 99, 2564 (1977).
2. Pedersen C. J., J. Am. Chem. Soc., 89, 2495 (1967); Pedersen C. J., J. Am. Chem. Soc., 89, 7017 (1967); Richman J. E., Atkins T. J., J. Am. Chem. Soc., 96, 2268 (1974).
3. Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J. P., Tetrahedron Lett., 1969, 2885, 2889; Lehn J.-M., пат. США 3888877, 10 июня 1975.
4. Cram D. J., Kaneda T., Helgeson R. C., Lein G. M., J. Am. Chem. Soc., 101, 6752 (1979); Cram D. J., Kaneda T., Lein G. M., Hilgeson R. C., Chem. Commun., 1979, 948.

5. Koenig K. E., Lein G. M., Stückler P., Kaneda T., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3553 (1979).
6. Lehn J.-M., *Struct. Bonding*, **16**, 1 (1973); Lehn J.-M., *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871 (1978).
7. Truter M. R., *Struct. Bonding*, **16**, 71 (1973).
8. Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, Izatt R. M., Christensen J. J. (eds.), New York, Academic Press, 1978.
9. De Jong F., Reinhoudt D. N., *Adv. Physical Organic Chemistry*, Gold (ed.), Vol. 17, p. 279, London, Academic Press, 1980.
10. Cram D. J., Cram J. M., *Science*, **183**, 803 (1974); Cram D. J., Cram J. M., *Acc. Chem. Res.*, **11**, 8 (1978); Cram D. J., *Synthetic Host-Guest Chemistry. Application of Biomedical Systems in Chemistry, Part II*, Bryan Jones J. (ed.), pp. 815—873, New York, Wiley, 1976.
11. Gokel G. W., Dupont Durst H., *Synthesis*, **1976**, 168.
12. Timko J. M., Moore S. S., Walba D. M., Hiberty P. C., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4207 (1977).
13. Haymore B. L., Huffman J. C., Presented at Jount ACS-CIC meeting, Montreal, Canada, June 1977.
14. Gokel G. W., Cram D. J., *Chem. Commun.*, **1973**, 481.
15. Haymore B. L., Huffman J. C., Presented at Fourth Symposium on Macro-cyclic Compounds, Provo, Utah, August 1980.
16. Madan K., Cram D. J., *Chem. Commun.*, **1975**, 427.
17. Newcomb M., Gokel G. W., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6810 (1974); Newcomb M., Timko J. M., Walba D. M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6392 (1977).
18. Timko J. M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7159 (1974).
19. Newcomb M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1257 (1975); Moore S. S., Tarnowski T. L., Newcomb M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6398 (1977).
20. Hilgeson R. C., Timko J. M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3023 (1973); Cram D. J., Helgeson R. C., Koga K., Kyba E. P., Madan K., Sousa L. R., Siegel M. G., Moreau P., Gokel G. W., Timko J. M., Sogah G. D. Y., *J. Org. Chem.*, **43**, 2758 (1978); Timko J. M., Helgeson R. C., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2828 (1978).
21. Cram D. J., Helgeson R. C., Peacock S. C., Kaplan L. J., Domeier L. A., Moreau P., Koga K., Mayer J. M., Chao Y., Siegel M. G., Hoffmann D. H., Sogah G. D. Y., *J. Org. Chem.*, **43**, 1930 (1978).
22. Prelog V., *Pure Appl. Chem.*, **50**, 893 (1978).
23. Dunitz J. D., Dobler M., Seiler P., Phizackerley R. P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2733 (1974); Dunitz J. D., Seiler P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2739 (1974); Dobler M., Dunitz J. D., Seiler P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2741 (1974); Seiler P., Dobler M., Dunitz J. D., *Acta Cryst.*, **B30**, 2744 (1974); Dobler M., Phizackerley R. P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2746 (1974); Dobler M., Phizackerley R. P., *Acta Cryst.*, **B30**, 2748 (1974).
24. В обзоре: Dalley N. K., Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, Izatt R. M., Christensen J. J. (eds.), pp. 209—216, New York, Academic Press, 1978.
25. Dale J., *Tetrahedron*, **30**, 1683 (1974); Dale J., *Israel J. Chem.*, **20** (1—2), 3 (1980).
26. Live D., Chan S. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3769 (1976).
27. Knobler C. B., Trueblood K. N., Weiss R. M., неопубликованные результаты.
28. Tarnowski T. L., Cram D. J., *Chem. Commun.*, **1976**, 661; Helgeson R. C., Tarnowski T. L., Cram D. J., *J. Org. Chem.*, **44**, 2538 (1979).
29. Goldberg I., *Acta Cryst.*, **B33**, 472 (1977).
30. Stevens R. V., Lawrence D., Knobler C. B., Trueblood K. N., неопубликованые результаты.

31. Maverick E., Grossenbacher L., Trueblood K. N., *Acta Cryst.*, **B35**, 2233 (1979).
32. Kyba E. P., Koga K., Sousa L., Siegel M. G., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2692 (1973); Helgeson R. C., Timko J. M., Moreau P., Peacock S. C., Mayer J. M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6762 (1974); Kyba E. P., Gokel G. W., De Jong F., Koga K., Sousa L. R., Siegel M. G., Kaplan L., Sogah G. D. Y., Cram D. J., *J. Org. Chem.*, **42**, 4173 (1977); Kyba E. P., Timko J. M., Kaplan L., De Jong F., Gokel G. W., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4555 (1978); Peacock S. C., Domeier L. A., Gaeta F. C. A., Helgeson R. C., Timko J. M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8190 (1978); Peacock S. C., Walba D. M., Gaeta F. C. A., Helgeson R. C., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2043 (1980).
33. Goldberg I., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6049 (1977).
34. Goldberg I., *Acta Cryst.*, **B34**, 3387 (1978).
35. Goldberg I., *Acta Cryst.*, **B31**, 754 (1975).
36. Newcomb M., Cram D. J., неопубликованные результаты.
37. Goldberg I., Rezmanovitz H., *Acta Cryst.*, **B34**, 2894 (1978).
38. Bürgi H. B., Dunitz J. D., Sheftor E., *Acta Cryst.*, **B30**, 1517 (1974).
39. Cheng P. G., Cram D. J., неопубликованные результаты.
40. Goldberg I., *Acta Cryst.*, **B37**, 102 (1981).
41. Goldberg I., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4106 (1980).
42. Helgeson R. C., Weisman G. R., Toner J. L., Tarnowski T. L., Chao Y., Mayer J. M., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4928 (1979).
43. Trueblood K. N., Knobler C. B., Maverick E. F., неопубликованные результаты.
44. Newcomb H., Moore S. S., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6405 (1977).
45. Goldberg I., *Acta Cryst.*, **B32**, 41 (1976).
46. Goldberg I., *Acta Cryst.*, **B31**, 2592 (1975).
47. Trueblood K. N., неопубликованные результаты.
48. Goldberg I., *Cryst. Struct. Comm.*, **9**, 1201 (1980); Goldberg I., *Acta Cryst.*, **B36**, 2104 (1980).
49. Mercer M., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 2215.
50. Trueblood K. N., Maverick E. F., Paper E6, Meet. Amer. Crystallographic Assoc., Honolulu, March 26—30, 1979.
51. Goldberg I., The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups and Their Sulfur Analogues, Supplement E1, Patai S. (ed.), p. 175, London, J. Wiley and Sons, 1980.
52. De Jong F., Reinoudt D. N., Smit C. J., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1371.
53. Lingenfelter D. S., Helgeson R. C., Cram D. J., *J. Org. Chem.*, **46**, 393 (1981).
54. Tarnowski T. L., Cram D. J., неопубликованные результаты.
55. Sogah G. D. Y., Cram D. J., неопубликованные результаты.
56. Lein G. M., Cram D. J., неопубликованные результаты.
57. Dicker I. B., Cram D. J., неопубликованные результаты.
58. Helgeson R. C., Cram D. J., неопубликованные результаты.
59. Kaneda T., Cram D. J., неопубликованные результаты.
60. Bush M. A., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 341.
61. Hermanson H., Thomas J. O., Olovsson I., *Acta Cryst.*, **33**, 2859 (1977).

Применение краун-соединений и криптандов в аналитической химии

Эвальд Блазиус, Клаус-Петер Янсен

Ewald Blasius, Klaus-Peter Jansen, Fachrichtung «Anorganische Analytik und Radiochemie» der Universität, D-6600 Saarbrücken, FRG

1. Введение

Краун-соединения и криптанды широко используются в аналитической химии. Изменение размера цикла, типа, числа и положения донорных атомов в эфирном цикле позволяет обеспечить высокую селективность к определенному катиону. Поскольку система электронейтральна, катионам сопутствуют анионы. Предпочтительное связывание определенной соли выражается величиной константы селективности, т. е. отношением двух констант устойчивости. Когда значение константы селективности велико, становится возможным разделение и определение катионов и анионов.

Для решения таких задач используются как мономерные, так и полимерные циклические полиэфиры. В табл. 1 дана сводка методов, в которых они применяются.

2. Методы разделения

Мономерные циклические полиэфиры в основном используются для разделения и определения элементов IA и IIA групп периодической системы. Линейные полимеры циклических полиэфиров используются исключительно для экстракции солей этих элементов. Сшитые полимерные циклические полиэфиры позволяют осуществить разделение и определение многих катионов, анионов и органических соединений.

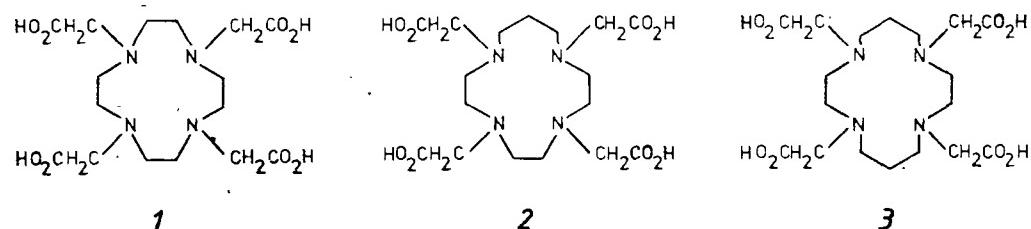
2.1. Маскирование

Наиболее прочный из всех известных до настоящего времени комплекс с Ca(II) образует 1,4,7,10-тетраазациклогодекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота (1). Для этого комплекса $pK=15,85$, тогда как для комплекса Ca(II) с этилендиаминтетрауксусной кислотой $pK=11,0$. Данный комплексообразователь пригоден для маскирования Ca(II) в присутствии Mg(II), Sr(II) и Ba(II).

Таблица 1. Применение циклических полиэфиров в аналитической химии

Циклические полиэфиры и их линейные полимеры	Сшитые полимерные циклические полиэфиры
Методы разделения	Методы разделения
Маскирование	Колоочная хроматография (жидкостная хроматография низкого и высокого давлений, ионная хроматография)
Экстракция	Колоночный электрофорез
Экстрактивная хроматография	Тонкослойная хроматография
Методы определения	Тонкослойный электрофорез
Фотометрия	Методы определения
Потенциометрия	Ион-селективные электроды
Кондуктометрия	
Полярография	
Вольтаметрия	
Ион-селективные электроды	

В ряду катионов щелочноземельных металлов наиболее прочный комплекс 1,4,7,10-тетраазациклотридекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота (2) образует с Sr(II). Комплекс 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусной кислоты (3) с Ca(II) устойчивее, чем комплекс этой кислоты с Mg(II) [1].



2.2. Экстракция*

Для селективной экстракции неорганических солей применяют мономерные циклические полиэфиры и их линейные полимеры. При использовании линейных полимеров циклических полиэфиров достигаются более высокие коэффициенты распределения, чем при использовании мономерных соединений. Большинство исследований посвящено экстракции солей щелочных и щелочноземельных металлов**. И напротив, описано очень

* Опубликованы обзоры, посвященные экстракции ионов металлов как краун-соединениями (*Takeda Yasuyuki*, Top. Curr. Chem., 1984, 1), так и различными макроциклами — криптандами, каликсаренами и краун-эфирами [*Izott R. M., Clark G. A., Bradshaw J. S., Lam J. D., Christensen J. J., Sepag. and Purif. Meth.*, 15, 2 (1986)]. — Прим. перев.

** Внимание исследователей привлекли различные факторы, определяющие эффективность экстракции катионов щелочных и щелочноземельных металлов макроциклами, в частности изучалось влияние заместителей в 4'-положении ароматического кольца бензо-15-краун-5 на экстракцию перхлоратов щелоч-

мало экстракционных методов, пригодных для анализа тяжелых и переходных металлов, а также лантаноидов* и актиноидов**.

2.2.1. Экстракция мономерными циклическими полиэфирами

На коэффициент распределения ионных пар сильно влияет жесткость аниона. Поэтому часто экстракцию производят в присутствии мягкого пикрат-аниона. Преимущество этого метода заключается в том, что экстрагируемые соли могут быть определены фотометрическими методами.

ных металлов [Tsukuba H., Takagi K., Hyashiyama T., Iwachido T., Hayata N., Bull. Chem. Soc. Jap., 58, 3659 (1985)] и влияние диффузионных факторов [Fyles T., J. Membr. Sci. 24, 229 (1985)]. Показано, что макроциклы, содержащие протонодонорные группы, являются эффективными переносчиками калия через жидкие мембранны (Izatt R., Lindh G., Clark G., Bradshaw G., Nakazutji Y., Lamb J., Christensen J., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 1676). — Прим. перев.

* Изучалось влияние аниона на экстракцию лантаноидов краун-эфирами. Показано, что коэффициенты распределения меняются следующим образом: пикрат > трихлороацетат > сульфосалицилат > хлорид; $\text{Sm}^{3+} > \text{La}^{3+} > \text{Er}^{3+}$ (Yang Yanshend, Zhu Jiaquin, New Frontiers Rare Earth Sci. and Appl. Proc. Int. Conf., Beijing, Sept. 10—14, 1985, Vol. 1, Beijing, 1985, p. 414). — Прим. перев.

** Наиболее подробно экстракция солей актиноидов растворами краун-эфиров изучена в работах Б. Н. Ласкорина и В. В. Якшина (ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1985, № 5, с. 579—584). Группой Ванга изучена экстракция урана при помощи дициклогексано-18-краун-6. Методами ИК-спектроскопии доказано образование комплексов типа $\text{UO}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{L}$ и $\text{UCl}_4 \cdot 2\text{L}$ (L — лиганд) (Wen-Ji Wang, Rozhong Chen, Ming Yu, Int. Conf. Nucl. and Radiochem., Linday, Oct. 8—12, 1984, Abstr. Invit. Pap. Discuss. Pap. Posters, Frankfurt/M, 1984, p. 52). Исследовалась экстракция U^{6+} из 4 М раствора соляной кислоты 0,1 М раствором цис,син,цис-изомера дициклогексано-18-краун-6 в дихлорэтане. Полученный комплекс $(\text{L})_2(\text{H}_3\text{O}^+)/(\text{UO}_2\text{Cl}_4^{2-})$ изучен также в кристаллическом состоянии [Wang W.-J., Chen B., Zheng P., Wang B., Wang M., Inorg. Chim. Acta, 117, 81 (1986)]. Показано, что в этих условиях U^{6+} может быть отделен от тория [Wen-Ji Wang, Qing Sun, Bozhong Chen, J. Radional and Nucl. Chem. Art., 98, 11 (1986)]. Краун-эфиры и криптанды могут использоваться также для экстракции технеция из его смесей с другими радиоактивными изотопами. Так, дibenzo-18-краун-6 извлекает $^{99}\text{TcO}_4^-$ из его растворов в NaOH , LiOH , KOH , NH_4OH , $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и $\text{Ba}(\text{OH})_2$ различных концентраций. Концентрация $\text{TcO}_4^- = 10^{-5}—10^{-3}$ М, время контакта 20 мин. Экстракция идет по уравнению $\text{Na}_\text{в}^+ + \text{TcO}_4^- + \text{L}(\text{лиганд})_\text{орг} \rightleftharpoons \text{NaLTcO}_4\text{орг}$. При этом экстракция ^{131}I незначительна. ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{103}Ru , ^{140}Ba , ^{140}La , ^{141}Ce , ^{147}Nd и ^{239}Np не извлекаются. В качестве лигандов использовались также 12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6, дициклогексано-18-краун-6 и криптофилекс [222]. Наиболее эффективен дициклогексано-18-краун-6 [Jalhoom M., J. Radional and Nucl. Chem. Lett., 104, 131 (1986)]. Однако при изучении экстракции продуктов радиоактивного распада, таких, как ^{103}Ru , ^{133}Ba , ^{137}Cs , ^{144}Ce и ^{152}Eu , при помощи растворов 12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6, дициклогексано-18-краун-6, дibenzo-18-краун-6 и дibenzo-24-краун-8 в интробензоле лучшие результаты достигались при использовании 15-краун-5 [Jalhoom M. G., Mani I., Hassan J. A., Int. Conf. Nucl. and Radiochem., Linday, Oct. 8—12, 1984, Abstr. Invit. Pap. Discuss. Pap. Posters, Frankfurt/M, 1984, p. 96]. — Прим. перев.

Органические анионы. Нонактин, монактин, динактин и тринактин отличаются высокой селективностью по отношению к никратам аммония и калия [2]. Наиболее высокая селективность по отношению к никратам аммония и калия достигается при использовании раствора тринактина в метиленхлориде (табл. 2).

Таблица 2. Константы экстракции K_D пикратов щелочных металлов и аммония раствором тринактина в метиленхлориде

Ион	Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+	NH_4^+
K_D	0,23	42	4000	1170	75	46 000

Селективность по отношению к пикрату аммония в 10 раз превосходит селективность к пикрату калия и в 1000 раз — к пикрату натрия. Пикраты щелочных металлов экстрагируются раствором 18-краун-6 в бензоле в следующем порядке: $\text{K(I)} > \text{Rb(I)} > \text{Cs(I)} > \text{Na(I)}$ [3]. Константы экстракции пикрата калия разными изомерами дициклогексано-18-краун-6 различны [4]. Сообщалось также об извлечении пикратов щелочных металлов [5], таллия(I) и таллия(III) [6]. В присутствии большого избытка краун-соединения экстрагируются также Rb(I) и Cs(I) , тогда как вплоть до 100-кратного избытка Mg(II) и Ca(II) не экстрагируются [7].

Отделение Sr(II) от Mg(II) и Ca(II) в ацетатном буфере ($\text{pH } 4\text{--}7$) осуществляют при использовании раствора дициклогексано-18-краун-6 в хлороформе. Экстрагируемый совместно Ca(II) удаляется раствором пикрата, забуференным 0,015 моль/л NH_4Cl , а Sr(II) реэкстрагируют водным раствором, содержащим 2 моль/л HCl и 2 моль/л NH_4Cl [8].

При использовании 15-краун-5 в системе бензол — вода константы экстракции пикратов одновалентных металлов расположены в следующей последовательности: $\text{Ag(I)} > \text{Na(I)} > \text{Tl(I)} \gg \text{K(I)} > \text{Rb(I)} > \text{Cs(I)} > \text{Li(I)}$, а для 18-краун-6 — $\text{Tl(I)} > \text{K(I)} > \text{Rb(I)} > \text{Ag(I)} > \text{Cs(I)} > \text{Na(I)} \gg \text{Li(I)}$ [9]. При использовании дibenзо-24-краун-8 последовательность экстракции имеет следующий вид: $\text{Tl(I)} > \text{Cs(I)} > \text{Ag(I)} > \text{Rb(I)} > \text{Na(I)} \gg \text{Li(I)}$ и $\text{Ba(II)} \gg \text{Pb(II)} \gg \text{Sr(II)} > \text{Ca(II)}$ [10]. При использовании 15-краун-5 пикраты двухвалентных металлов экстрагируются в следующей последовательности: $\text{Pb(II)} > \text{Sr(II)} > \text{Ba(II)} > \text{Ca(II)}$, при использовании 18-краун-6 — $\text{Pb(II)} \gg \text{Ba(II)} = \text{Sr(II)} > \text{Hg(II)} > \text{Ca(II)}$ и в случае дibenзо-18-краун-6 — $\text{Pb(II)} > \text{Hg(II)} > \text{Sr(II)} > \text{Ca(II)}$ [11].

Одно из многочисленных приложений краун-соединений в аналитической химии — высокочувствительное определение Na(I) после нейтронной активации [12]. С этой целью Na(I) в виде тетрафенилбората экстрагируют дициклогексано-18-краун-6.

Для фотометрического определения содержания K(I) в сыворотке [13] используют 0,16%-ный раствор 18-краун-6 в бензole, а в качестве реагента — 0,16%-ный раствор бромокрезолового зеленого в 20%-ном (по объему) водном метаноле, забуференный 0,2 М смесью уксусной кислоты с ацетатом лития. После смешения аликовитовых частей раствора бромокрезолового зеленого и сыворотки смесь центрифугируют. Фугат в течение 20 мин встряхивают с небольшим количеством раствора 18-краун-6 и определяют концентрацию индикатора при длине волны 460 нм. Вплоть до концентрации 500 млн^{-1} Na(I) не мешает определению 5 млн^{-1} K(I).

Неорганические анионы. Соли щелочных металлов с жесткими анионами малорастворимы в большинстве органических растворителей*. С целью улучшения экстракции этих солей краун-соединениями в органические растворители вводят такие добавки, как спирты и фенолы, т. е. соединения, способные к образованию водородной связи [14, 15]. В качестве комплексообразователей применяют дициклогексано-18-краун-6 и дибензо-18-краун-6. При использовании дициклогексано-18-краун-6 в ряду солей калия экстракционная способность уменьшается в следующей последовательности: $\text{F}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{SO}_4^{2-}$ [14].

Впечатляющим примером высокой селективности к Sr(II) может служить гидролиз бинафтил-18-краун-6 10-кратным избытком Ba(OH)₂. При этом экстрагируется 0,8% Sr(II), присутствующего в Ba(OH)₂ в качестве примеси. В масс-спектре выделенного краун-соединения содержится только молекулярный пик комплекса со Sr(II) [17].

Разделение Sr(II) и Ca(II), содержащихся в молоке, проводят с помощью раствора дициклогексано-18-краун-6 в хлорофор-

* Влияние природы растворителя на устойчивость комплексов ионов металлов с различными макроциклами также привлекало внимание исследователей. В работе Линкольна и сотрудников определены константы устойчивости комплексов Na^+ и Ag^+ с L-4,7,13-триокса-1,10-диазабицикло[8.5.5]эйказаном (L) в различных растворителях: ДМФА, пиридин, метанол, ацетон, ацетонитрил, пропиленкарбонат (обозначаемые далее как S₁—S₆ соответственно) при температуре $298,2 \pm 0,02$ К в присутствии 0,05 М Et₄NCl. При этом в растворителях S₁—S₆ константы устойчивости комплекса (NaL)⁺ равны соответственно 2,87, 3,72, 3,76, 3,98, 5,08 и 5,12 M⁻¹. В растворителях S₁—S₅ константы устойчивости комплекса (AgL)⁺ равны соответственно 5,19, <2, 7,62, 8,58, 4,55 [Lincoln S., Steel B., Brereton I., Spotswood T., Polyhedron, 5, 1597 (1986)]. — Прим. перев.

мс. Данный метод используется для определения содержания изотопов стронция 89 и 90 в молоке [18].

$3 \cdot 10^{-4}$ М Ba(II) можно извлечь из $3 \cdot 10^{-4}$ — $1,7 \cdot 10^{-2}$ М растворов Sr(II) экстракцией раствором дибензо-24-краун-8 в нитробензоле [19].

Синергические эффекты вызывают значительное увеличение степени экстракции CsNO_3 нитробензолом (рис. 1). При исполь-

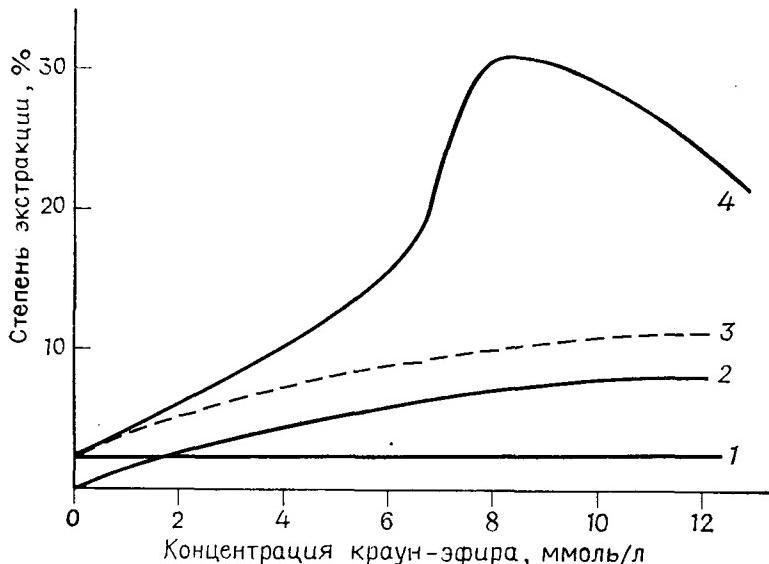


Рис. 1. Экстракция CsNO_3 из искусственных смесей, моделирующих сточные воды со средним уровнем активности, при помощи смеси краун-эфиров и вольфрамокремневой кислоты в нитробензоле.

1 — 2 ммоля вольфрамокремневой кислоты; 2 — бис(нонилбензо)-24-краун-8 и дибензо-24-краун-8; 3 — смесь дибензо-24-краун-8 и вольфрамокремневой кислоты; 4 — смесь бис(нонилбензо)-24-краун-8 и вольфрамокремневой кислоты.

зовании смесей дибензо-24-краун-8 и додекавольфрамокремневой кислоты вклад компонентов в степень экстракции аддитивен. В то же время при применении смесей динонилдибензо-24-краун-8 и додекавольфрамокремневой кислоты в соотношении 4 : 1 наблюдается явно выраженный синергизм. Различия в поведении вызваны, по-видимому, стерическим эффектом нонильных групп. Указанные смеси могут селективно экстрагировать Cs(I) [20].

Примером экстракции переходных металлов* может служить

* Кроме переходных могут экстрагироваться и благородные металлы. Так, изучена экстракция иона Pd^{2+} макроциклическими полиэфирами (дибензо-18-краун-6-, ди-трет-бутилдибензо-18-краун-6 и дибензилдибензо-18-краун-6). Показано, что в системе $\text{PdCl}_2 - \text{MX}$ — краун-эфир имеет место образование комплексов палладия, экстрагируемых органическими растворителями ($\text{M} = \text{Li}^+$, Na^+ , K^+ ; $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , I^- , SCN^-) (Поладян В. Э., Буртненко Л. М., Авласович Л. М., Андрианов А. М. — Ж. неорг. хим., 1987, 32, с. 737). — Прим. перев.

извлечение Co(II) в виде $\text{Co}(\text{SCN})_4^{2-}$ из растворов роданида аммония растворами дициклогексано-18-краун-6 в метиленхлориде [21].

Экстракции кобальта не мешают Ni(II), Cu(II), Zn(II), Pb(II) и Sn(II). Для экстракции Ag(I) и Hg(I) применяют тиоаналоги краун-соединений или O- и S-содержащие гетероциклы [22]. Нитрат серебра можно также экстрагировать в системе вода — хлороформ [23].

2.2.2. Экстракция линейными полимерами циклических полиэфиров

Коэффициенты распределения растворимых полимерных краун-соединений в 250 раз выше, чем соответствующих мономеров [24]. Поливинил-15-краун-5 и поливинил-18-краун-6 легко растворимы в алифатических углеводородах, толуоле, хлороформе, метиленхлориде, тетрагидрофуране и нитробензоле. В системе вода — метиленхлорид коэффициенты распределения при использовании поливинил-15-краун-5 и поливинил-18-краун-6 в 5 и 250 раз соответственно выше, чем у соответствующих мономеров. В случае поливинил-15-краун-5 наблюдается следующий порядок селективности для пикратов щелочных металлов и аммония: $\text{K(I)} > \text{Rb(I)} > \text{Cs(I)} > \text{NH}_4\text{(I)} > \text{Na(I)} > \text{Li(I)}$, а в случае поливинил-18-краун-6 — $\text{Cs(I)} > \text{K(I)} > \text{Rb(I)} > \text{NH}_4\text{(I)} > \text{Na(I)} > \text{Li(I)}$.

2.3. Хроматография

Мономерные циклические полиэфиры, адсорбированные на силикагеле или растворенные в элюенте*, можно использовать в колоночной хроматографии для разделения катионов и оптически активных соединений. Более широкое применение находят полимерные циклические полиэфиры. С их помощью можно разделять катионы, анионы и органические соединения**. Эти соединения также используются в тонкослойной хроматографии и тонкослойном электрофорезе.

* Краун-эфиры в качестве компонентов подвижной фазы используются в высокоэффективной жидкостной хроматографии для разделения аминокислот и пептидов [Nakagawa T., Shubikawa A., Kaihara A., Tanaka H., Накагава Кацука, Шубикава А., Кайхара А., Танака Г., Chem. and Ind. Chem.], 1986, 1002; Nakagawa T., Shubikawa A., Kaihara A., Itamochi T., Tanaka H., J. Chromatography, 353, 399 (1986)]. В тонкослойной хроматографии элюенты, содержащие краун-эфиры, используются для разделения сульфатов щелочных металлов (Мовсумзаде М. М., Абдуллаев И. М., Карапев С. Ф. — ДАН СССР, 1986, 42, с. 41). — Прим. перев.

** См.: Blazius F., Janzen K. P., Inst. J. Chem., 26, № 1, 25–34 (1985). — Прим. перев.

2.3.1. Колоночная хроматография

Мономерные циклические полиэфиры могут использоваться как в экстрактивной, так и в элюентной хроматографии. Сшитые полимерные циклические полиэфиры применяют в ионной хроматографии и других методах анализа*.

Экстрактивная хроматография. Для разделения радиоактивных изотопов ионов щелочных металлов используют дibenзо-18-краун-6, нанесенный на силикагель. Элюирование осуществляют 0,01 М водным раствором NH_4SCN при температуре 40 °C и рН 7. Порядок элюирования следующий: $\text{Li}(\text{I})$, $\text{Na}(\text{I})$, $\text{Rb}(\text{I})$, $\text{K}(\text{I})$, $\text{Cs}(\text{I})$ [25]. При использовании краун-соединений на твердом носителе можно разделить даже изотопы $\text{Ca}(\text{II})$ с массой 40 и 44 [26].

Элюентная хроматография с мономерными циклическими полиэфирами. Радиометрически были определены коэффициенты распределения ионов щелочных металлов между ионообменной смолой дауэкс 50WX8 и элюентом из смеси краун-соединений, HCl или HNO_3 в 80 %-ном (по объему) водном метаноле [27].

Большой интерес представляют оптически активные краун-соединения, например ди(бинафтил)-18-краун-6 [28]. Оптически активные соли эфиров первичных аминокислот адсорбируют на силикагеле из водного раствора и элюируют раствором различных производных ди(бинафтил)-18-краун-6 в хлороформе, при этом достигается полное разделение [29, 31].

Хироспецифичные свойства некоторых бициклических и трициклических криптандов, у которых нафтильная группа соединена при помощи мостикового атома кислорода, можно также использовать в аналитических целях [31]. Данные лиганды по-разному деформируются катионами различных щелочных металлов, и устойчивости образовавшихся комплексов отличаются друг от друга. Интерес для аналитических исследований представляют также бинафтильные производные циклических полиэфиров с карбоксильными заместителями в гетероцикле. Константы устойчивости комплексов этих соединений с катионами щелочных металлов выше, чем константы устойчивости комплексов всех прочих полиэфиров [32].

Для разделения *цис*- и *транс*-изомеров диметилсемидиона используют 15-краун-5, 18-краун-6, а также [2.1.2], [2.2.1] и [2.2.2] криптанды [33].

Элюентная хроматография на полимерных циклических полиэфирах. Реакциями замещения, конденсации и сополимериза-

* Последние достижения в области полимерных краун-эфиров приведены в следующих обзора: [Henrik K., Tasker P., Progr. Inorg. Chem., Vol. 33, New York, 1985, p. 34; Gui Yizhi, Юцзи Хуасюэ (Org. Chem.), 1986, 89; Манеке Г., Ройтер П., Крэммер А. — Синтез и хим. превращ. полимеров, вып. 3, 77 (1986)]. — Прим. перев.

ции циклических полиэфиров с разной структурой и размером цикла были получены многочисленные ионообменники, способные связывать определенные неорганические соли или органические соединения. Эти ионообменники находят самое широкое применение [20, 34—42].

Таблица 3. Синтез ионообменников, содержащих в качестве привитых групп циклические полиэфиры

Реакция	Матрица	Исходные вещества	
		Функциональная группа	Сшивающий агент
Конденсация	Метиленовые мостики	Дибензокраун-соединения	Формальдегид Формальдегид, толуол (ксилол, фенол, резорцин)
	Метиленовые мостики и сшивающий агент		
Полимеризация	Метиленовые мостики и полистирол		Хлорметилированный полистирол
	Полистирол »		
Замещение	Аминные мостики		Силикагель
	Полистирол Эфирные мостики Силикагель, метоксимостики Силикагель Углеводородные мостики		

Получение ионообменника. В табл. 3 приведены различные методы синтеза ионообменников с функциональными группами циклических полиэфиров.

Конденсация дибензокраун-соединений с формальдегидом в уксусной кислоте приводит к сшивке метиленовыми группами. Если в качестве исходных продуктов используют монобензокраун-соединения и монобензокриптаны, то в качестве дополнительных сшивающих агентов также применяют толуол, ксилол, фенол или резорцин. При помощи реакции конденсации с формальдегидом монобензо- и дибензокраун-соединения можно присоединить к поверхности полистирола метиленовыми мостиками.

Реакциями сополимеризации моновинилбензокраун-соединений с дивинилдибензокраун-соединениями или дивинилбензолом в качестве сшивающих агентов получают полистиролподобные матрицы.

Реакции замещения можно провести с использованием хлорметилированного полистирола или силикагеля. Монобензокраун-соединения, замещенные амино-, гидроксиметил- или бромоал-

циклическими группами, присоединяют к полимерной матрице при помощи связей $-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-$, $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$, $-\text{C}-\text{C}-\text{C}-$ или $-\text{Si}-\text{NH}-\text{C}-$, $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}-$ и $-\text{Si}-\text{C}-\text{C}-$. Аналогичным образом к хлорометилированному полистиролу можно присоединить ациклические эфиры.

Свойства ионообменников. Наиболее замечательные свойства ионообменников, содержащих привитые циклические полиэфиры, в сравнении с промышленными ионообменными смолами приведены в табл. 4. Кроме того, значение имеет следующий фактор: емкость и устойчивость полиэфирных комплексов изменяются

Таблица 4. Преимущества ионообменников, содержащих в качестве привитых групп циклические полиэфиры, по сравнению с ионообменниками, выпускаемыми промышленностью

Высокая устойчивость по отношению к химическим реагентам, температуре и радиолизу

Привитой группой является нейтральный лиганд

Одновременное извлечение катионов и анионов для сохранения электронейтральности

Разрушение сольватной оболочки катиона и аниона

Связывание ионов усиливается в менее полярных, чем вода, растворителях, например в метаноле

Устойчивость комплексов полиэфиров зависит от природы катиона, аниона, растворителя, размера полиэфирного цикла и числа, типа и положения гетероатомов (O, N, S)

Активация анионов

Извлечение солей: если гетероцикл содержит только атомы кислорода, то оно не зависит от pH; если гетероцикл содержит и атомы кислорода и азота, то оно зависит от pH при $\text{pH} < 3$

Элюирование осуществляется чистыми растворителями, вследствие чего элюят не загрязняется

симбатно. Так, для них верна теория жестких и мягких кислот и оснований Пирсона. Максимальная емкость в метаноле составляет 1—2 ммоль/г, а в воде — наполовину меньше. Порядок изменения селективности в воде и метаноле за небольшими исключениями, аналогичен порядку изменения селективности мономерных соединений.

В ряду анионов извлечение солей увеличивается с ростом поляризуемости. В некоторых случаях исключение составляет гидроксид-ион.

Термостойкость полимеров уменьшается с увеличением размера цикла. Смолы, полученные конденсацией, термически более устойчивы, чем полученные сополимеризацией. По сравнению со связью $-\text{C}-\text{C}-$ в сополимерах присоединение функциональной группы к стирольной матрице связью $-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-$ или $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ вызывает уменьшение термостойкости.

Смолы, полученные поликонденсацией, устойчивы в полярных растворителях, таких, как ацетон, метиленхлорид, ацетони-

трил, этанол, метанол, тетрагидрофуран, а также в HCl , HNO_3 , NaOH до концентраций 5 моль/л. Окислители, например разбавленные растворы KMnO_4 или H_2O_2 , не меняют емкость, но она снижается на 3—8% после экстракции ионообменников бензolem или циклогексаном.

Ионообменники, представляющие собой полистирольную матрицу или сополимер винилзамещенных краун-соединений, устойчивы также в бензole и циклогексане. Для всех ионообменников, содержащих в привитой группе атом азота, полное протонирование атомов азота наступает при $\text{pH} < 2$, что подавляет комплексообразование. При образовании четвертичных аммонийных групп получаются анионообменные смолы (рис. 2).

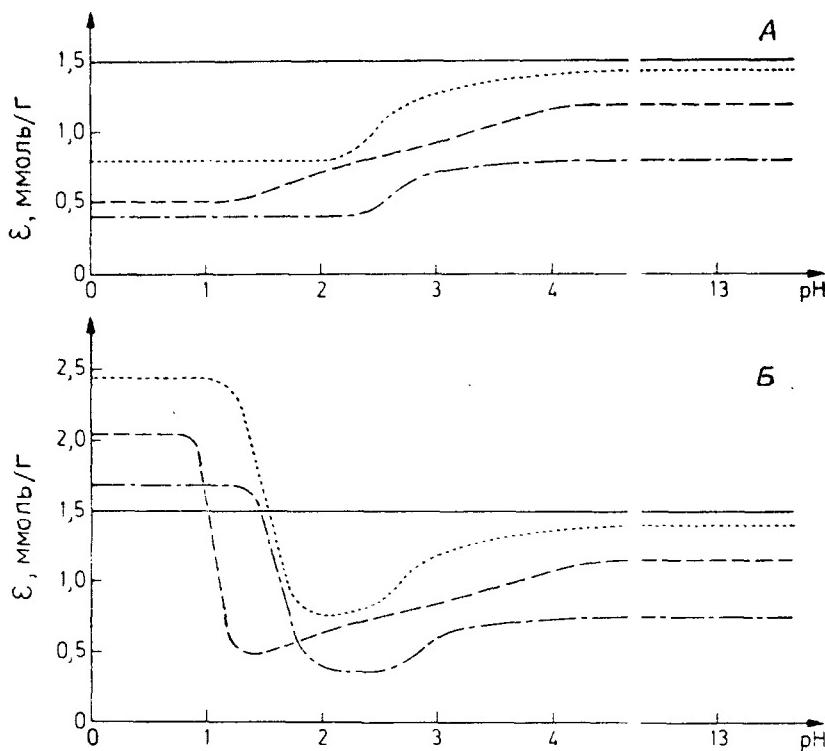


Рис. 2. Зависимость максимальной емкости по K^+ (A) и SCN^- (B) в растворе KSCN от pH .

— полидibenzo-18-краун-6; полидibenзомоноаза-18-краун-6; - - - полидибензопиридино-18-краун-6; - · - - полибензомоноаза-15-краун-5.

Смолы, полученные поликонденсацией, более устойчивы к радиолизу, чем полученные полимеризацией. Например, поликонденсационный ионообменник, содержащий в качестве обменной группы дibenзо-24-краун-8, не изменил своей емкости после облучения дозой 10^9 рад. Такая устойчивость обусловлена, по-видимому, наличием гидроксиметильных групп, действующих как ловушки радикалов.

В водных растворах равновесие устанавливается медленнее, чем в метаноле. Для смол, полученных поликонденсацией, оно достигается быстрее, чем для полученных полимеризацией. Время достижения такого равновесия достаточно мало для того, чтобы силикагель, модифицированный бензо-15-краун-5 или бензо-18-краун-6, можно было использовать в качестве насадки для высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Селективность и области применения ионообменников. Ионообменники, содержащие циклические полиэфиры, широко применяются во многих областях неорганической и органической химии (табл. 5). Они также используются при решении специальных задач радиохимии.

Таблица 5. Применение сшитых полимерных полиэфиров в аналитической химии

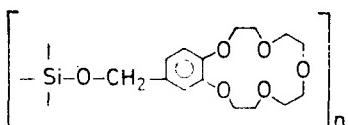
-
- Разделение катионов (щелочноземельных, тяжелых и драгоценных металлов)
 - Разделение анионов (галогенов и псевдогалогенов)
 - Разделение несолеподобных органических соединений
 - Концентрирование микропримесей (например, радионуклидов)
 - Определение воды в неорганических и органических соединениях
 - Колоночная хроматография (жидкостная хроматография низкого и высокого давлений, ионная хроматография)
 - Тонкослойная хроматография
 - Тонкослойный электрофорез
-

Следует упомянуть об использовании циклических полиэфиров, связанных с силикагелем или полистиролом, в ионной хроматографии*. В отличие от всех использовавшихся до настоящего времени неподвижных фаз эти продукты позволяют осуществлять разделение катионов и анионов во всем интервале рН в чистых растворителях, в особенности в воде. Поэтому отсутствует необходимость в предколонках и не возникают осложнения при использовании детекторов по электропроводности. Таким образом могут быть разделены и многочисленные органические соединения.

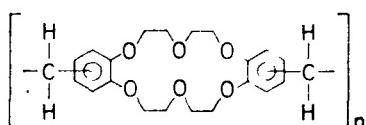
Так, бензо-24-краун-8 в качестве обменной группы лучше всего использовать для отделения Cs(I) от всех прочих кати-

* Силикагель, модифицированный краун-эфирными группами, может применяться как для хроматографического разделения хлоридов щелочных и щелочноземельных металлов [Lauh M., Gramain Ph., J. Liquid Chromatogr., 8, 2403 (1985)], так и для разделения аминокислот или анионов, содержащихся в речной воде, например SO_4^{2-} , Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-} . Определена зависимость удерживаемого объема от ионного радиуса аниона (Igawa M., Saitou K., Yamabe T., IONICS Ion Sci. and Technol., 1985, 235).

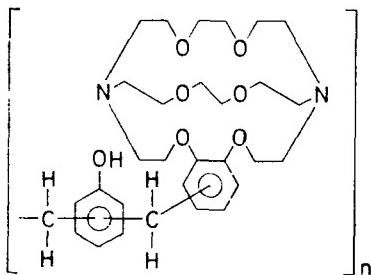
Обзор по применению полимеров, содержащих краун-эфиры в качестве функциональных групп, в ионной хроматографии см.: Blasius E., Janzen K. P., Isr. J. Chem., 26, 25 (1985). — Прим. перев.



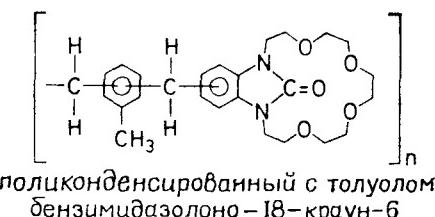
бензо-15-краун-5,
прибитый к силикагелю
 $1,7-2,2\text{\AA}$
 $\alpha \quad \delta$



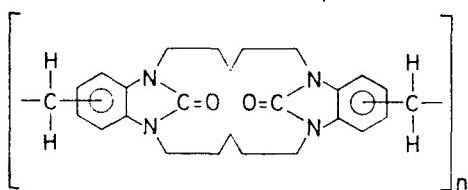
полидибензо-18-краун-6
 $2,6 - 3,2 \text{ \AA}$
 a, b



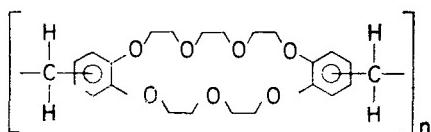
поли[2B.2.2.] криптан δ
 $\sim 2.8\text{ \AA}$



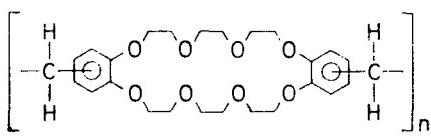
поликонденсированный с толуолом
бензимидазолоно-18-краун-6
 $\sim 2,9\text{\AA}$



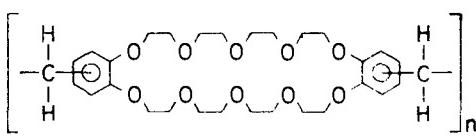
полидибензимидазолонобиспента-
метилен



полиамидензо-21-краун-7
3,4-4,3 Å
а б



**полидибензо-24-краун-8
 $>4\text{\AA}$**



полидибензо-30-краун-10
≥4 Å

Рис. 3. Диаметры циклов краун-эфиров (приведены под названиями) в соответствии с моделями Кори — Полинга — Колтона (а) и Фишера — Хиршфельдера — Тейлора (б).

нов. При использовании в качестве обменных групп бензо-15-краун-5 и дибензо-24-краун-8 наблюдается следующий порядок элюирования: Hg(II) , Cd(II) , Zn(II) и Zn(II) , Cd(II) , Hg(II) .

Порядок селективности также определяет возможность разделения. В противоположность обычным сильно кислым или сильно основным ионообменникам он отличается от рядов Гофмейстера или Шульце — Харди и изменяется симбатно с емкостью. Этот факт легко объясняется теорией жестких и мягких кислот и оснований Пирсона.

Обсуждающиеся в последующих разделах ряды селективности для ионов с одинаковым зарядом основываются на коэффициентах распределения, полученных в статических условиях. Для ионов с разным зарядом эти ряды основаны на отношениях распределения масс, полученных в опытах на колонках.

Известно более 30 полимеров, содержащих циклические полиэфиры в качестве обменных групп. Области применения некоторых детально изученных ионообменников (рис. 3) описаны в следующем разделе.

Для выбора нужного ионообменника используют простое правило. Ионообменник предпочтительно связывает тот катион, для которого наилучшим образом соблюдается следующее соотношение:

$$\frac{\text{диаметр катиона (по Гольдшмидту)}}{\text{диаметр полиэфирного цикла}} = 0,80$$

Таблица 6. Отношение диаметра катиона к диаметру полиэфирного цикла

Краун-эфир	Диаметр цикла, Å	Диаметр катиона (по Гольдшмидту), Å				
		Li ⁺ (1,36 Å)	Na ⁺ (1,96 Å)	K ⁺ (2,66 Å)	Rb ⁺ (2,96 Å)	Cs ⁺ (3,34 Å)
Бензо-15-краун-5	1,95	0,69	1,00	1,36	1,52	1,71
Дибензо-18-краун-6	2,90	0,47	0,67	0,92	1,02	1,20
Дибензо-21-краун-7	3,79	0,36	0,52	0,71	0,79	0,89
Дибензо-24-краун-8	4,00	0,34	0,49	0,67	0,74	0,83
		Zn ²⁺ (1,36 Å)	Cd ²⁺ (1,84 Å)	Hg ²⁺ (1,86 Å)	Tl ⁺ (3,02 Å)	Pb ²⁺ (1,31 Å)
Бензо-15-краун-5	1,95	0,71	0,94	0,95	1,58	0,69
Дибензо-18-краун-6	2,90	0,48	0,63	0,64	1,04	0,45
Дибензо-21-краун-7	3,79	0,37	0,49	0,50	0,81	0,36
Дибензо-24-краун-8	4,00	0,35	0,46	0,47	0,76	0,34

В табл. 6 приведены соответствующие значения для катионов IA группы периодической системы, а также для Zn(II), Cd(II), Hg(II), Tl(I) и Pb(II).

Бензо-15-краун-5, привитый на силикагель

а) Ряды селективности для данной функциональной группы следующие:

катионы: $K(I) > Rb(I) > Cs(I)$, $Na(I) > Li(I)$
 $Ba(II) > Sr(II) > Zn(II) > Cd(II)$, $Fe(II) > Ca(II) > Mn(II)$,

$Co(II)$, $Ni(II)$, $Mg(II)$, $Hg(II)$

анноны: $SCN^- > I^-$, $PO_4^{3-} > NO_3^-$, $Br^- > Cl^- > F^-$

алкиламмониевые соли: метил- > этилзамещенные
 mono- > ди- > три- > тетразамещенные

Из щелочных металлов предпочтительно извлекается $K(I)$, а из двухвалентных катионов — $Ba(II)$.

б) Разделение при помощи бензо-15-краун-5, привитого на силикагель. Силикагель, модифицированный бензо-15-краун-5, пригоден для ионной хроматографии. Пример быстрого разделения хлоридов щелочных металлов показан на рис. 4 (элю-

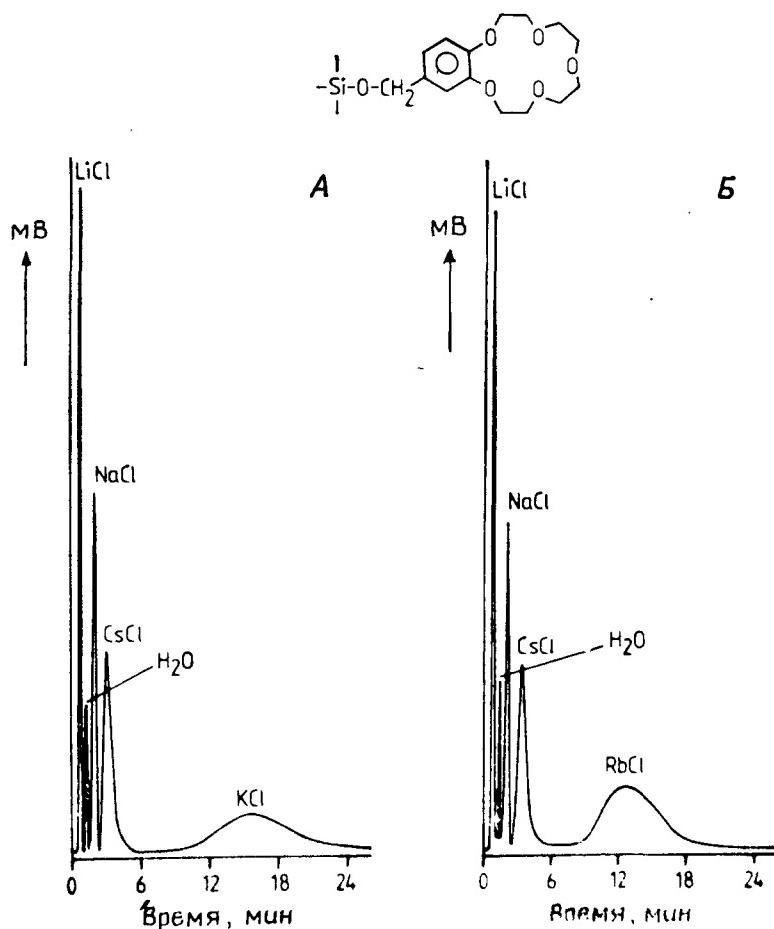


Рис. 4. Разделение галогенидов щелочных металлов при элюировании метанолом.

А — 0,020 мг $LiCl$, 0,080 мг $NaCl$, 0,330 мг KCl , 0,276 мг $CsCl$; Б — 0,020 мг $LiCl$, 0,080 мг $NaCl$, 0,423 мг $RbCl$, 0,276 мг $CsCl$. Скорость элюирования 5,0 см³/мин, давление 24 МПа.

ент — метанол; при давлении 24 МПа время анализа составляет 18 мин).

Полимерный сетчатый дибензо-18-краун-6

а) Ряды селективности для данного ионообменника следующие:

катионы: $K(I) > Rb(I) > Cs(I) > Na(I) > NH_4(I) > Li(I)$
 $Ra(II) > Ba(II) > Eu(II) > Zn(II), Sr(II) > Cd(II) > Ca(II) >$
 $> Fe(II) > UO_2(II) > Cu(II), Co(II) > Ni(II) > Hg(II), Mg(II)$
 $Fe(III) > Cr(III) > Pr(III) > Ce(III) > La(III)$

анионы: $SCN^- > I^- > NO_3^- > Br^- > Cl^- > PO_4^{3-} > OH^- > F^-$, SO_4^{2-}

алкиламмониевые соли: метил- > этил- > *n*-пропил- > бутилзамещенные

б) Разделение при помощи полимерного сетчатого дибензо-18-краун-6, полученного поликонденсацией с формальдегидом.

Это самый универсальный ионообменник. Из катионов щелочных металлов он предпочтительно связывает $K(I)$, а из двухвалентных катионов — $Ra(II)$, с которым образует особенно прочный комплекс. Поэтому данный ионообменник весьма пригоден для отделения и концентрирования $Ra(II)$ в присутствии $Ba(II)$ [38].

С помощью этого соединения очень небольшие количества $^{90}Sr(II)$ можно выделить из больших количеств $Ca(II)$. Данная задача особенно важна при определении $^{90}Sr(II)$ в атмосферных осадках [39].

Кроме разделения многочисленных солей щелочных, щелочноземельных и переходных металлов возможно также разделение хлоридов замещенных солей аммония (рис. 5).

При одном и том же катионе анионы выделяются в соответствии с их поляризуемостью. С увеличением поляризуемости возрастает также количество элюента, необходимого для элюирования. Время разделения и эффективность зависят также и от катиона. На рис. 6 приведен пример разделения галогенидов натрия.

Следовые количества Na_2SO_4 можно отделить от концентрированного раствора $NaCl$ даже при мольном соотношении 1 : 10 000 [20].

в) Определение воды при помощи дибензо-18-краун-6, поликонденсированного с формальдегидом.

Примером количественного анализа с использованием распределительной хроматографии на ионообменниках с циклическими полиэфирами в качестве обменных групп является определение воды с использованием в качестве растворителя метанола. Сам по себе метанол (квалификации ч. д. а. фирмы Merck) содержит не более 0,01 % воды. Однако такая концентрация воды не мешает при анализе, поскольку в качестве детектора используется дифференциальный рефрактометр.

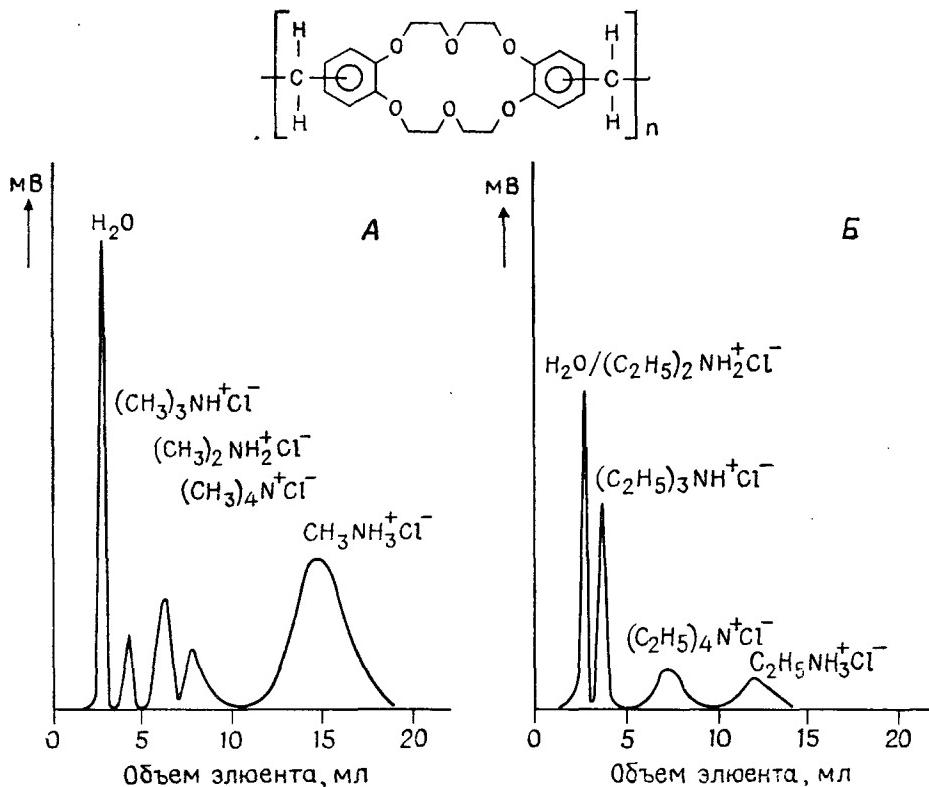


Рис. 5. Разделение хлоридов алкиламмония при элюировании метанолом.

А — 0,094 мг $\text{CH}_3\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$, 0,049 мг $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$, 0,048 мг $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$, 0,081 мг $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{Cl}^-$; Б — 0,065 мг $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$, 0,088 мг $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$, 0,067 мг $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$, 0,165 мг $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+\text{Cl}^-$.

Наличие воды в метаноле или других органических растворителях в более высокой концентрации приводит к появлению соответствующего пика воды. Таким способом можно определить содержание адсорбированной воды в солях и органических соединениях. На рис. 7 приведены хроматограммы некоторых солей с различным содержанием воды.

В случае бензохинона кроме пика воды наблюдается пик примеси, по-видимому гидрохинона [40].

В настоящее время путем количественного определения площади пиков можно измерить концентрацию воды вплоть до 1 млн^{-1} . Этот метод рекомендуется в тех случаях, когда определение концентрации воды при помощи газовой хроматографии или другими методами неточно или вообще невозможно. Например, соли $\text{Cu}(\text{II})$ и бензохинон реагируют с компонентами реактива Фишера.

Вода, содержащаяся в большинстве солей, удаляется путем образования комплекса с циклическим полиэфиром.

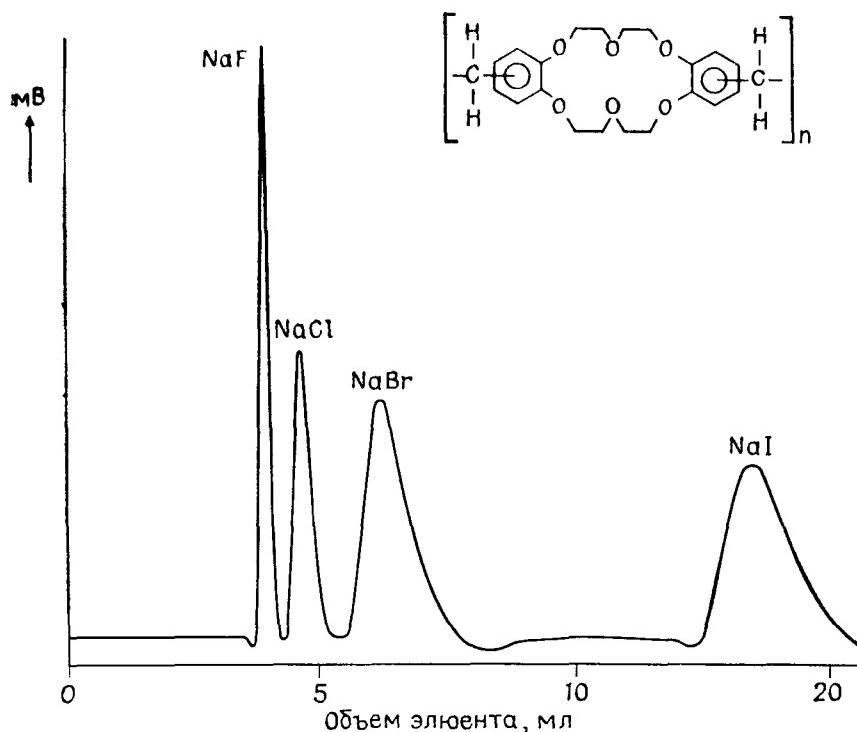


Рис. 6. Разделение при элюировании водой смеси галогенидов натрия, содержащей 0,42 мг NaF, 0,35 мг NaCl, 0,62 мг NaBr и 2,25 мг NaI.

Полимерный [2B.2.2]криптанд

а) Ряды селективности для данного ионообменника следующие:

катионы: $K(I) > Na(I), Rb(I) > Cs(I) > Li(I)$ (для растворов хлоридов в воде)

$K(I) > Na(I) > Rb(I) > Cs(I) > Li(I)$ (для растворов хлоридов в метаноле)

анионы: $SCN^- > I^- > Br^- > Cl^-$ (для растворов солей калия в воде)

Полимеры, содержащие в качестве функциональных групп криптанды, выпускаются под названиями «криптофикс 221 В полимер» и «криптофикс 222 В полимер». [2.2.1] Криптанд предпочтительно связывает $Na(I)$, а [2.2.2В] криптанд — $K(I)$. [2B.2.2] Криптанд и [2B.2B.2] криптанд могут быть сшиты формальдегидом или смесью формальдегид — фенол [36, 37]. Синтез функциональных групп весьма трудоемок.

б) Разделение при помощи [2B.2.2]криптаанда, поликонденсированного с фенолом и формальдегидом.

Данный ионообменник обладает наилучшими аналитическими свойствами в ряду всех полимеров с криптандами в качестве обменных групп. При использовании в качестве элюента воды можно разделить как ионы щелочных металлов, так и анионы VIIA группы периодической системы.

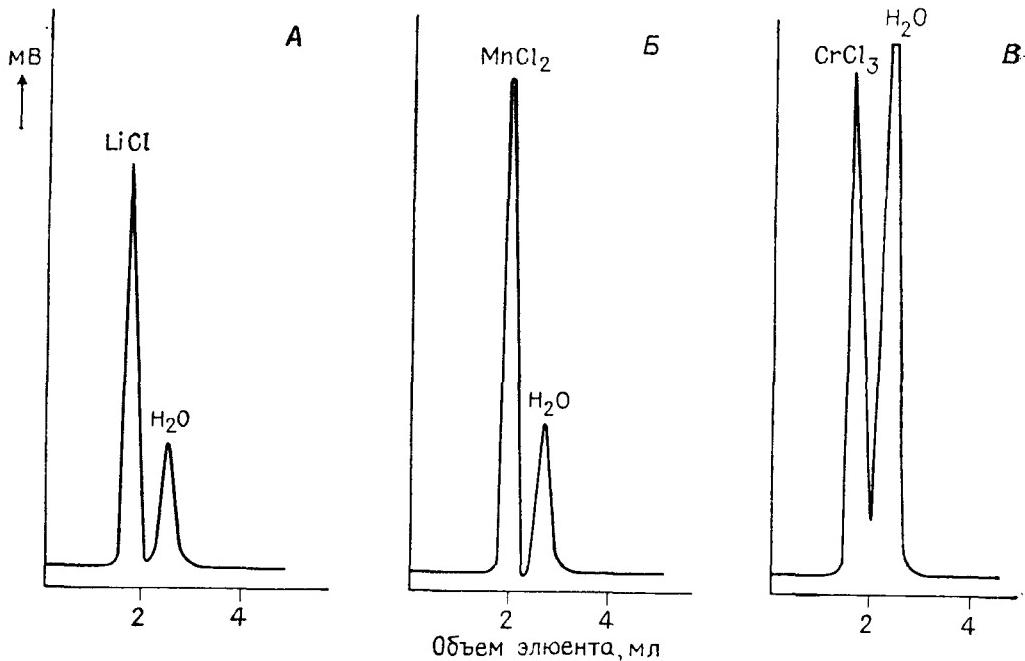
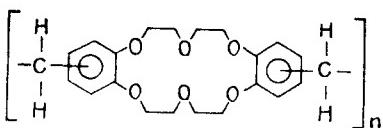


Рис. 7. Определение воды при элюировании метанолом.

A — 0,02 мг $\text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$; *B* — 0,09 мг $\text{MnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; *C* — 0,35 мг $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Полимерный бензимидазолоно-18-краун-6

а) Ряды селективности для данного ионообменника следующие:

Катионы: Rb(I), Cs(I) > Ra(II) > Mn(II) > K(I) > Ba(II) > Sr(II) > Ca(II), Fe(II), Fe(III), Co(II), Na(I), Cu(II), Cd(II), Cd(II), Zn(II), Hg(II), Cr(III), Li(I), Mg(II) (для хлоридов в метаноле). Ba(II) > Sr(II) > K(I), Rb(I), Cs(I) > Na(I), NH₄(I) > Ca(II), Pb(II), Tl(I), Cu(II) > Li(I), Mg(II) (для нитратов в метаноле)
Анионы: SCN⁻ > I⁻ > Br⁻ > OH⁻ > Cl⁻ > F⁻, ClO₃⁻, ClO₄⁻, BrO₃⁻, IO₃⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻ [для солей Na(I) в метаноле и воде]

Данный ионообменник одинаково сильно связывает Rb(I) и Cs(I). Устойчивость комплексов с катионами щелочноземельных металлов возрастает с увеличением атомной массы элемента. Ra(II) связывается значительно сильнее, чем Ba(II).

б) Разделение при помощи поликонденсированного с толуолом бензимидазолено-18-краун-6.

Данный ионообменник позволяет разделить многие катионы и анионы. При $pH < 3,5$ происходит протонирование атома азота.

та. Поэтому в отличие от полимеров, содержащих в цикле в качестве гетероатома кислород, применение данного ионообменника ограничено интервалом рН выше 3,5. Этот ионообменник легко синтезировать. На рис. 8 приведен пример разделения ионов щелочноземельных металлов.

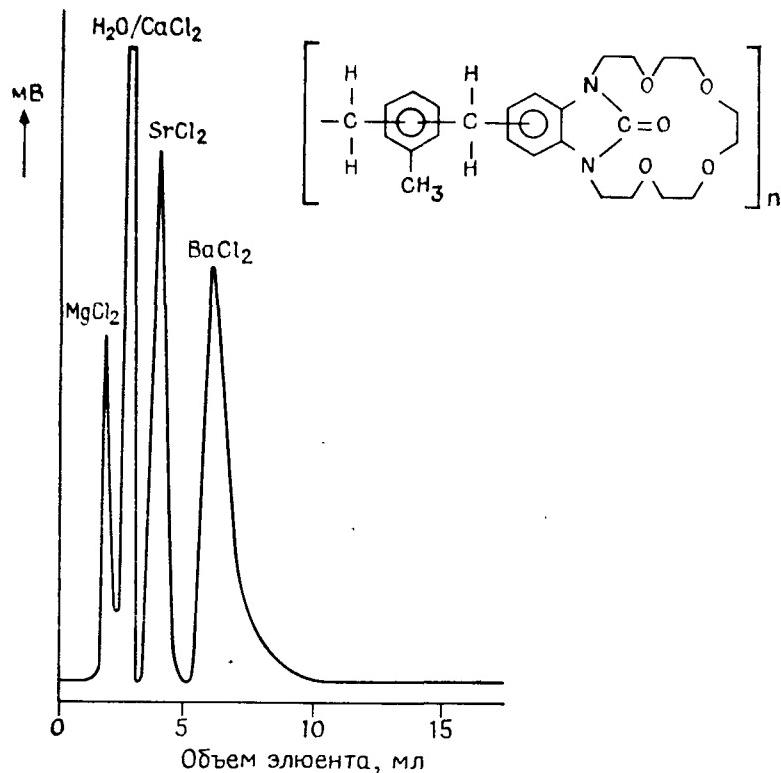


Рис. 8. Разделение при элюировании метанолом смеси хлоридов щелочноземельных металлов, содержащей 1,2 мг MgCl₂, 0,1 мг CaCl₂, 1,3 мг SrCl₂ и 1,9 мг BaCl₂.

Благодаря протонированию атома азота Ra(II) можно легко элюировать раствором HCl. В то же время при использовании полимерного дibenзо-18-краун-6, содержащего в эфирном кольце только атомы кислорода, необходим большой объем элюента [41].

Полимерный дibenзимидаэлонобиспентаметилен

а) Ряды селективности для данного ионообменника следующие:

катионы: Hg(II) > Ca(II) > Cs(I) > Rb(I) > K(I) > Mn(II) > Ba(II) > Sr(II),
Co(II) > Fe(II), Fe(III), Cu(II), Ni(II), Zn(II), NH₄(I) > Li(I)
(для растворов хлоридов в метаноле)

Cd(II) > Ba(II) > Mn(II) > Sr(II) > Ca(II) > K(I), Rb(I), Cs(I) > > Na(I), NH₄(I), Mg(II), Cu(II), Ni(II), Co(II), Fe(II), Fe(III), Cr(III) (для водных растворов хлоридов)
Pb(II) > Tl(I) > Ba(II), Sr(II), Ca(II) > Cs(I) > Mg(II), Tl(I), K(I) > > Cu(II), Na(I), Li(I), NH₄(I) (для нитратов в метаноле)
Pb(II), Cs(I) > Sr(II), Ba(II) > Na(I), Li(I), Mg(II), Ca(II) > > NH₄(I), Ag(I), Cu(II), Tl(I) (для водных растворов нитратов)
анионы: ClO₄⁻ > SCN⁻ > I⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > ClO₃⁻ > OH⁻ > IO₃⁻ > NO₃⁻ > > PO₄³⁻, SO₄²⁻, F⁻, BrO₃⁻ (для растворов солей Na⁺ в воде и метаноле)

В метаноле данный ионообменник особенно прочно связывает соли тяжелых металлов и в меньшей степени соли щелочных металлов. При использовании в качестве элюента воды можно успешно провести разделение анионов, например галогенидов калия, отделить борат натрия от борной кислоты и цикламат натрия от сахарина.

Полимерный дибензо-21-краун-7

а) Ряды селективности для данного ионообменника следующие:

катионы: Rb(I) > K(I) > Cs(I) > NH₄(I) > Na(I) > Li(I) > Ba(II) > Sr(II) > > Ca(II) > Mg(II)
анионы: SCN⁻ > I⁻ > Br⁻ > Cl⁻

С увеличением размера цикла предпочтительно удерживаются соли щелочных металлов с большим атомным весом. Так, полимерные дибензо-18-краун-6 и дибензо-21-краун-7 предпочтительно связывают K(I) и Rb(I) соответственно.

Данный ионообменник вполне пригоден для разделения солей щелочных металлов.

Полимерный дибензо-24-краун-8

а) Ряды селективности для данного ионообменника следующие:

катионы: Cs(I) > Rb(I) > K(I) > Na(I) > Li(I) > Hg(II) > Pb(II) > Ba(II) > > Cd(II) > Mn(II) > Ca(II) > Sr(II) > Mg(II) > Cu(II) > Co(II) > > Ni(II) (для водных растворов)
Cs(I) > Rb(I) > K(I) > Hg(II) > Pb(II) > Na(I) > Ba(II) > > Cd(II) > Mn(II) > Cu(II) > Fe(III) > Nb(IV) > Zr(IV) > > Ce(III) > Sb(III) > Cr(III) > Li(I) > Mg(II) > Ni(II) > Zn(II) > > Co(II) (для 1 M водных растворов HNO₃)

Данный ионообменник проявляет повышенную селективность к иону цезия. Во втором ряду селективности содержатся компоненты сточных вод со средним уровнем активности.

б) Разделение при помощи полимерного дибензо-24-краун-8.

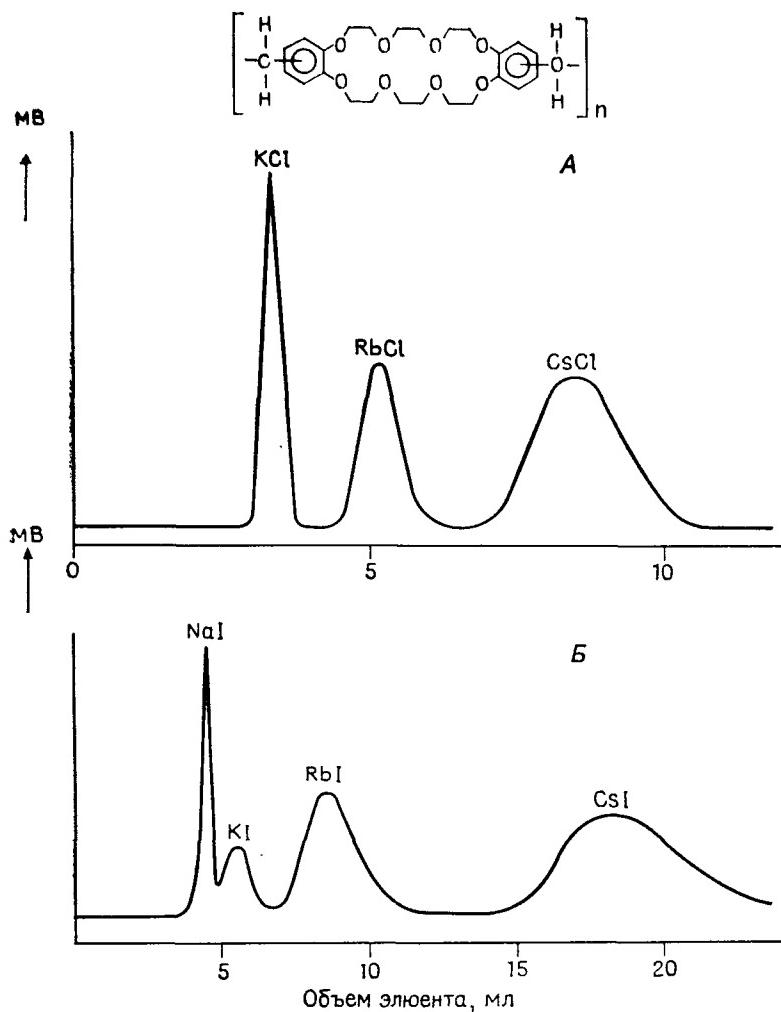


Рис. 9. Разделение смесей хлоридов и иодидов щелочных металлов при элюировании водой.

А — смесь 0,30 мг KCl, 0,42 мг RbCl и 0,54 мг CsCl; Б — смесь 0,12 мг NaI, 0,08 мг KI, 0,25 мг RbI и 0,36 мг CsI.

На рис. 9 приведена хроматограмма смеси хлоридов щелочных металлов. При элюировании водой разделение завершается за 80 мин. В случае более поляризуемых анионов разделение идет дольше.

Высокая селективность данной смолы по отношению к цезию позволяет выделить его из смеси, содержащей большое число других катионов (рис. 10).

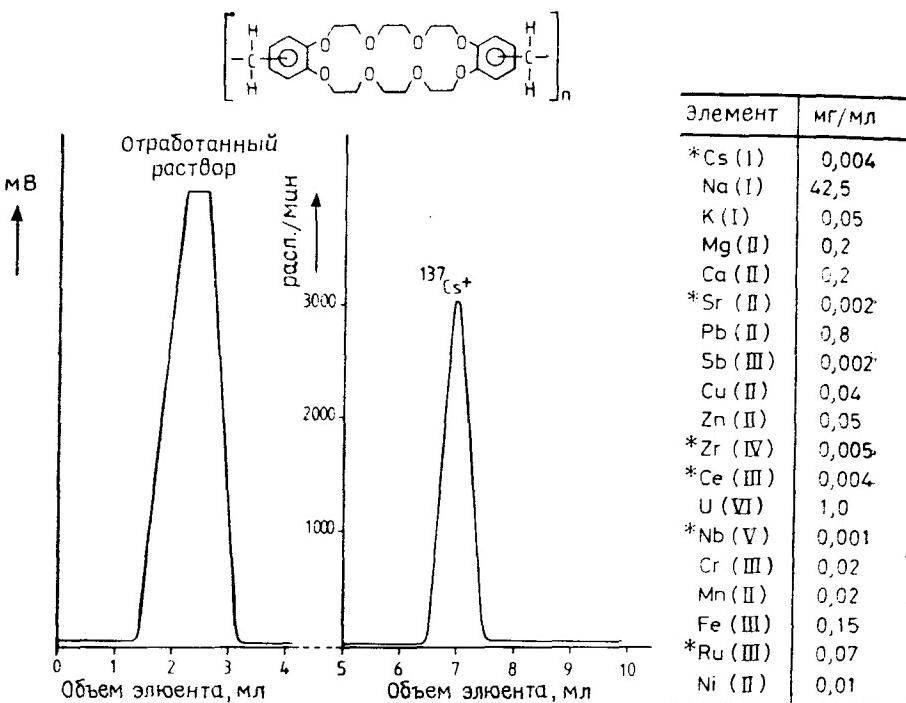


Рис. 10. Выделение путем элюирования водой 0,0004 мг Cs⁺ (меченного ¹³⁷Cs с активностью 5 мкКи) из искусственной смеси, моделирующей отработанный 1 М раствор азотной кислоты со средним уровнем активности.

Полимерный дibenzo-30-краун-10

а) Данный ионообменник по отношению к катионам щелочных и щелочноземельных металлов не селективен. Однако последовательность селективности может быть установлена для органических соединений, способных образовывать комплексы с этим макроциклом:

алифатические соединения: тиомочевина > мочевина
ароматические соединения: $-\text{CH}_2\text{Cl} > -\text{CH}_3$

$-\text{SH} > -\text{OH}$

$-\text{Br} > -\text{F} > -\text{Cl}$

$-\text{NO}_2 > -\text{NH}_2 > -\text{CH}_3 > -\text{SO}_3\text{H}$

гетероциклические соединения: пиррол > тиофен > фуран
триазин > пиразин > пиридин

б) Разделение при помощи полимерного дibenzo-30-краун-10.

В целом наиболее прочно данной смолой связываются соединения, содержащие атомы серы. С ее помощью можно отделить бензол от воды и тиофена, а также дифенилдисульфид от дифенилендисульфида. Последнее необходимо при изучении реакции арилмеркаптанов с SF₄. В ряду шестичленных гетеро-

циклов наиболее прочно удерживаются соединения, содержащее большее число атомов азота [40]. Прочность удержания для гетероциклических соединений возрастает в следующем ряду: кислородсодержащие > серусодержащие > азотсодержащие [40].

Примером использования данной смолы для анализа и контроля за чистотой лекарственных препаратов является разделение компонентов обезболивающего средства [40]. Кроме того, для разделения многочисленных соединений можно использовать также свойства полимерной матрицы этой смолы.

2.3.2. Тонкослойная хроматография и тонкослойный электрофорез

Вышеописанные ионообменники можно использовать в качестве адсорбентов в тонкослойной хроматографии и тонкослойном электрофорезе. С этой целью листы из полиэтилентерефталата покрывают суспензией мелкоизмельченных смол в поливиниловом спирте [42]. Полученный слой смолы не обладает абразивными свойствами и не ломается. В качестве элюентов можно использовать многие органические растворители, за исключением хлороформа, метиленхлорида и диоксана.

а) *Нейтральные аминокислоты*. В табл. 7 приведены результаты, полученные при тонкослойном электрофорезе на слое смолы и при электрофорезе на бумаге. Таким способом можно разделить некоторые нейтральные аминокислоты, например изолейцин, валин, серин и α -аминомасляную кислоту, не разделяющиеся на бумаге даже при наложении более высокого напряжения или большем времени разделения.

б) *Бензойная, салициловая и сорбиновая кислоты*. Такие консерванты, как бензойная, салициловая и сорбиновая кислоты, можно легко разделить тонкослойной хроматографией на полимерном дibenзо-18-краун-6. Данный адсорбент — наилучший из всех обычно применяемых (табл. 8).

3. Методы определения при помощи мономерных циклических полиэфиров

При введении хромофорных групп в циклические полиэфиры получаются селективные реагенты для фотометрического определения. Комплексообразующие свойства циклических полиэфиров можно использовать и для методов электрохимического анализа.

Таблица 7. Электрофорез нейтральных аминокислот

Твердая подложка	Бумага [43]	Бумага [44]	Бумага [45, 46]	Поли-ДБ18К6
Электролитный буфер	Пиридин-ацетатный буфер	0,75 моль/л НСООН и 1,0 моль/л СН ₃ СООН (1 : 1)	0,06 моль/л НСООН и 2 моль/л СН ₃ СООН	1,09 моль/л НСООН и 2,6 моль/л СН ₃ СООН
pH	3,6	2,25	1,9	1,64
Напряжение, В/см	100	55	60	40
Продолжительность электрофореза, мин	180	150	200	60
Аминокислота			Величина R _F	
Gly	133	143	140	97
αABS	107	—	106	135
Ser	68	102	102	156
Val	100	100	100	100
Ileu	—	97	94	33
Pro	51	81	—	135
Phe	79	79	—	20
Түг	79	70	67	135
Te	88	59	—	3

3.1. Фотометрия

В принципе экстракция пикратов циклическими полиэфирами позволяет осуществлять непосредственное фотометрическое определение экстрагированной соли (см. разд. 2.2.1). Другой метод заключается во введении хромофорных заместителей в циклические полиэфиры.

4'-Пикриламинообензо-15-краун-5 образует с K(I) интенсивно окрашенную ионную пару [49]. Хотя красновато-желтый порошок краун-соединения малорастворим в воде, он может быть растворен во многих органических растворителях. Насыщенный водный раствор имеет красновато-желтый цвет. Для отделения K(I) или Rb(I) от Na(I) водный раствор солей этих металлов экстрагируют хлороформом, содержащим 4'-пикриламинообензо-15-краун-5 в концентрации 0,002 моль/л и триэтиламин в концентрации 1 моль/л. Триэтиламин используют для

Таблица 8. Тонкослойная хроматография бензойной, салициловой и сорбиновой кислот на различных сорбентах

Сорбент	Целлюлоза [47]	Силикагель/кизельгур [47]	Силикагель/кизельгур [47]
Элюент	н-Бутанол/ $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (70 : 20 : 10 по объему)	Гексан/уксусная кислота (96 : 4 по объему)	Петролейный эфир/эфир (80 : 20 по объему)
Элюирование	5—6 ч	20 см за 1,5 ч, при необходимости многократное элюирование	Трехкратное элюирование

Кислота	Величина R_F		
Салициловая	1,00	1,00	1,00
Сорбиновая	1,07	1,28	0,91
Бензойная	0,91	1,54	1,11

Сорбент	Кизельгур [48]	Полидибензо-18-кра-уи-6
Элюент	$\text{CHCl}_3/\text{уксусная кислота}$ (90 : 10 по объему)	Метанол
Элюирование		8—10 см/ч

Кислота	Величина R_F	
Салициловая	1,00	1,00
Сорбиновая	1,11	1,83
Бензойная	1,08	1,40

получения избытка анионной формы краун-соединения. Концентрация $K(I)$ или $Rb(I)$ определяется по разности поглощения хлороформенного раствора при длине волны 560 нм до и после экстракции. Таким способом в присутствии 2000 млн^{-1} $Na(I)$ можно определить 10—400 млн^{-1} $K(I)$.

3.2. Электрохимические методы определения

При помощи циклических полиэфиров можно проводить потенциометрический, кондуктометрический, полярографический анализы и вольтамперию. Имеется множество работ по

применению циклических полиэфиров в качестве компонентов ион-селективных электродов.

3.2.1. Потенциометрия

При использовании катион-селективного электрода $\text{Na}(\text{I})$ и $\text{K}(\text{I})$ можно оттитровать водными растворами [2.2.1]криптанда и [2.2.2]криптанда соответственно [50]. Титрование ведут в слабощелочной среде, pH доводят триэтаноламином до 9—10. Хорошие результаты достигаются при концентрациях соли щелочного металла 10^{-3} — 10^{-4} моль/л. Водные растворы криптандов устойчивы в течение 6 нед.

Для определения лития используют [2.2.1]криптанд, однако скачок потенциала при этом невелик. Данный криптанд более подходит для определения $\text{Ag}(\text{I})$, поскольку pK его комплекса с серебром составляет 10,6 [51].

3.2.2. Кондуктометрия

Кондуктометрическим титрованием раствором 18-краун-6 или поливинил-18-краун-6 в системе метанол — хлороформ (90/10 по объему) можно определить CsCl при его концентрации 0,001 моль/л. При использовании поливинил-18-краун-6 падение электропроводности в конечной точке титрования особенно велико, поскольку подвижность комплекса $\text{Cs}(\text{I})$ с линейным полиэфиром ниже, чем с мономерным соединением [52, 53].

Соли $\text{Na}(\text{I})$ можно оттитровать дициклогексано-18-краун-6. Однако в данном случае нет отчетливой конечной точки титрования [34]. Электропроводности растворов монопротонированных [2.1.1]-, [2.2.1]-, [2.2.2]- и [2B.2.2]криптандов в воде практически равны и при 25°C составляют $23,0 \pm 0,5 \text{ см}^2 \cdot \text{ом} \cdot \text{г} \cdot \text{экв}^{-1}$ [55]. Изучение электропроводности растворов пикратов $\text{Na}(\text{I})$ и $\text{K}(\text{I})$ и их комплексов с [2.2.1]- и [2.2.2] криптандами в тетрагидрофуране показало, что константы диссоциации ионных пар, разделенных растворителем, мало отличаются от констант диссоциации ионных пар, разделенных лигандами [56].

3.2.3. Полярография

Константы устойчивости комплексов дициклогексано-18-краун-6 с солями калия или натрия могут быть определены полярографическим методом. Восстановление на капельном ртутном электроде является обратимым [57]. Для определения констант устойчивости других комплексов в качестве растворителя рекомендуется ацетонитрил [58]. Установлено, что в этом растворителе константа устойчивости комплекса 18-краун-6 и HgO

составляет $1,4 \cdot 10^3$ [59]. Катионы, образующие комплексы с краун-соединениями или криптандами, сильно адсорбируются на капельном ртутном катоде [60].

Описана полярография раствора комплекса Tl(I) с [2.2.2]-криптандом в пропиленкарбонате [61]. Стандартный потенциал окислительно-восстановительной системы Tl(I)/Tl(III), определенный относительно насыщенного каломельного электрода, равен +0,3 В. Коэффициент диффузии Tl(I) составляет $2,4 \cdot 10^{-6}$ см²/с, а соответствующего комплекса с криптандом — $1,3 \cdot 10^{-6}$ см²/с. Восстановление комплекса идет очень медленно.

Первым продуктом восстановления раствора комплекса K(I) с [2.2.2] криптандом в пропиленкарбонате является K(0). Этот комплекс затем разлагается с образованием амальгамы. Предельный диффузионный ток не зависит от концентрации криптанда [62].

Были определены следующие потенциалы полуволны (эВ) растворов комплексов всех щелочных металлов с [2.2.2] криптандом в пропиленкарбонате [63, 64] (в качестве электрода сравнения использовался стандартный каломельный электрод):

Li(I)	Na(I)	K(I)	Rb(I)	Cs(I)
-1,97	-1,84	-1,95	-1,97	-1,97

3.2.4. Ион-селективные электроды

Применение циклических полиэфиров в качестве переносчиков в ион-селективных электродах описано в многочисленных обзорах [65—76]*. Наилучшие калий-селективные мембранные стеклянные электроды по отношению к смеси K(I)/Na(I) проявляют селективность 20:1. В то же время электроды на основе валиномицина по отношению к смеси K(I)/Na(I) проявляют селективность 4000:1, а для смеси K(I)/NH₄(I) — 100:1 [77, 78].

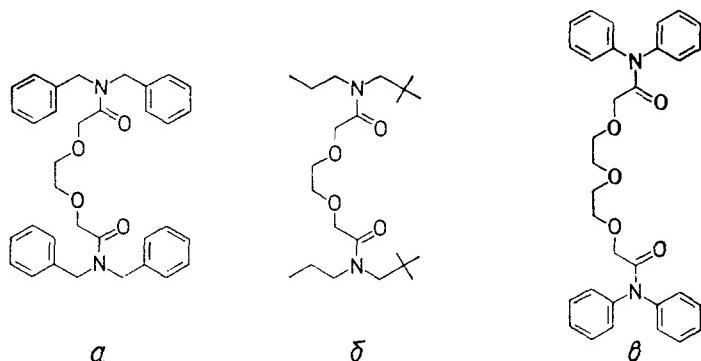
На селективность циклических полиэфиров как компонентов ион-селективных электродов влияют не относительные, а абсолютные скорости переноса молекулами-переносчиками [79, 80]. Для дифференциации относительных скоростей переноса наиболее подходят те полидентатные лиганда [81, 82], координационные центры которых расположены таким образом, что они способны заместить гидратную оболочку определяемого катиона. Кроме того, эти лиганда должны быть достаточно растворимы в фазе мембранны. Этим требованиям удовлетворяют матрицы, состоящие из ациклических лигандов, т. е. некоторые представители оксааналогов диамидов азелайновой и пробковой кислот с длинными углеводородными цепями или аромати-

* См. также работу: Rieckemann B., Umland I., Frezenius Z., Anal. Chem., 323, 41 (1986). — Прим. перев.

ческими радикалами [83, 86]. В зависимости от числа координирующих атомов и типа концевых групп цепи эти соединения являются ион-селективными переносчиками $\text{Na}(\text{I})$ [86], $\text{Ca}(\text{II})$ и $\text{Ba}(\text{II})$ [84].

В табл. 9 приведены молекулы-переносчики и константы селективности.

Таблица 9. Константы селективности молекул-переносчиков в поливинилхлоридных матрицах в кислых растворах [87]



M	M:Na(I)	M:Ca(II)	M:Ba(II)
$\text{Mg}(\text{II})$	$3 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-5}$
$\text{Ca}(\text{II})$	$6 \cdot 10^{-3}$	1	$8 \cdot 10^{-4}$
$\text{Ba}(\text{II})$	$4 \cdot 10^{-2}$	$8 \cdot 10^{-3}$	1
$\text{Na}(\text{I})$	1	$2 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{-2}$
$\text{K}(\text{I})$	$2 \cdot 10^{-1}$	$2 \cdot 10^{-2}$	$4 \cdot 10^{-2}$
$\text{NH}_4(\text{I})$	$4 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$
$\text{H}(\text{I})$	1	10	$9 \cdot 10^{-2}$
$\text{Zn}(\text{II})$	—	10^{-3}	—

лективности. Селективность переносчика β по отношению к $\text{Ca}(\text{II})$ намного превышает его селективность к $\text{Mg}(\text{II})$ и $\text{Zn}(\text{II})$ [88], что очень важно для дифференциации сывороток крови. Особенно благоприятен тот факт, что данный мембранный электрод при физиологических условиях не реагирует ни на $\text{Na}(\text{I})$, ни на $\text{K}(\text{I})$. По аналогичной причине представляет интерес селективный по отношению к $\text{Na}(\text{I})$ в присутствии протонов переносчик α . Селективный по отношению к $\text{Ba}(\text{II})$ переносчик γ обладает высоковоспроизводимой ЭДС и продолжительным временем службы. Другой селективный на $\text{Na}(\text{I})$ лиганд позволяет осуществлять внутриклеточное определение катиона натрия в сыворотке крови.

4. Заключение

Циклические полиэфиры обладают универсальными возможностями для применения как в аналитической*, так и в препаративной химии.

а) *Мономерные циклические полиэфиры.*

Большой интерес для аналитической химии представляет вопрос, до какой степени мономерные хиральные полиэфиры способны влиять на селективность хиральных мембран при определении энантиомеров** [91].

Опубликовано несколько монографий о применении мономерных циклических полиэфиров в катализе межфазного переноса [92, 93]. Предложены следующие области их технологического применения: в неводных электрохимических ячейках [94, 95], в качестве ингибиторов коррозии металлов [96] и для разделения изотопов при экстракции [97—99].

б) *Сшитые полимерные циклические полиэфиры.*

В области аналитической химии следует особо упомянуть применение этих соединений в ионной хроматографии. При помощи привитых к силикагелю полиэфиров можно быстро и просто осуществить разделение, используя высокие скорости элюирования. Недостаток этой неподвижной фазы — малая устойчивость в щелочных растворах. Лучшими свойствами обладают полистирольные сферические сорбенты, к поверхности которых полиэфиры присоединены метиленовыми мостиками [42].

В области препаративной химии следует упомянуть применение этих полимеров для конверсии солей и активации анионов. С этой целью в настоящее время получают сополимеры винил- и дивинилзамещенных краун-соединений. Используют также другие сшивающие агенты. Эти сополимеры обладают сферической формой [42].

Литература

1. Stetter H., Frank W., Angew. Chem., 88, 760 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 15, 686 (1976).
2. Eisenman G., Ciani S. M., Szabo G., J. Membr. Biol., 1, 294 (1969).
3. Jwachido T., Sadakane A., Toei K., Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 629 (1978).
4. Frensdrorff H. K., J. Am. Chem. Soc., 93, 4685 (1971).
5. Sekine T., Wakabayashi H., Hasegawa Y., Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 645 (1978).
6. Sadakane A., Jwachido T., Toei K., ibid., 48, 60 (1975).
7. Kina K., Shiraishi K., Ishibashi N., Bunseki Kagaku, 27, 291 (1978).

* Описано также применение краун-эфиров и производных порфиринов в качестве неподвижных фаз в газовой хроматографии [Zagoretskaya E. V., Kovaleva N. V., J. Chromatogr., 365, 7 (1986)]. — Прим. перев.

** Рацемические смеси аминокислот можно разделить на оптические изомеры также с помощью полимерных пленок, содержащих краун-эфиры [Ямагуми Т., Сугиура М., Кагаку то сэйбуцу, 23, 678 (1985)]. — Прим. перев.

8. Kimura T., Washina I., Shimoro T., Chem. Lett. Jpn., **1977**, 563.
9. Takeda Y., Goto H., Bull. Chem. Soc. Jpn., **52**, 1920 (1979).
10. Takeda Y., Goto H., ibid., **52**, 2501 (1979).
11. Takeda Y., Kato H., ibid., **52**, 1027 (1979).
12. Mitchell J. W., Shanks D. L., Anal. Chem., **47**, 642 (1975).
13. Sumiyoshi M., Nakahara N., Talanta, **24**, 763 (1977).
14. Marcus Y., Asher L. E., J. Phys. Chem., **82**, 1246 (1978).
15. Haynes A. H., Pressman B. C., J. Membr. Biol., **18**, 1 (1974).
16. McDowell W. J., Shoun R. R., Report (1977), CONF 7090F-4 [C. A., **88**, 392 (1978)].
17. Helgeson R. C., Timko J. M., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc., **95**, 3023 (1973).
18. Kimura T., Iwashino T., Hamada T., Anal. Chem., **51**, 1113 (1979).
19. Takeda Y., Oshio K., Segawa Y., Chem. Lett., **5**, 601 (1979).
20. Blasius E. et al., Talanta, **27**, 127 (1980).
21. Yoshio M. et al., Anal. Lett., **11**, 281 (1978).
22. Sevelie D., Meider H., J. Inorg. Nucl. Chem., **39**, 1403 (1977).
23. Gloe K. et al., Z. Chem., **19**, 382 (1979).
24. Kopolow S., Hogen-Esch T. E., Smid J., Macromolecules, **6**, 133 (1973).
25. Snulek W., Lada W., Radiochem. Radioanal. Lett., **30**, 199 (1977).
26. Melson F. et al., J. Chromatogr., **20**, 107 (1965).
27. Delphin W. H., Horwitz E. P., Anal. Chem., **50**, 843 (1978).
28. Koltloff I. M., ibid., **51**, 1R (1979).
29. Helgeson R. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **96**, 6762 (1974).
30. Sousa R. L., Hoffmann D. H., Kaplan L., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc., **96**, 7100 (1974).
31. Dietrich B., Lehn J.-M., Simon J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **13**, 406 (1974).
32. Behr J. P., Lehn J.-M., Vierling P., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1976**, 621.
33. Russel G. A., Walraff G., Gerlock J. L., J. Phys. Chem., **82**, 1161 (1978).
34. Blasius E., Adrian W., Janzen K.-P., Klautke G., J. Chromatogr., **96**, 89 (1974).
35. Blasius E., Janzen K.-P., Chem.-Ing.-Techn., **47**, 594 (1975).
36. Blasius E., Maurer P. G., J. Chromatogr., **125**, 511 (1976).
37. Blasius E., Maurer P. G., Makromol. Chem., **178**, 649 (1977).
38. Blasius E. et al., Z. Anal. Chem., **284**, 337 (1977).
39. Blasius E., Janzen K.-P., Neumann W., Mikrochim. Acta, **1977**, II 279.
40. Blasius E. et al., J. Chromatogr., **167**, 307 (1978).
41. Blasius E. et al., Talanta, **27**, 107 (1980).
42. Blasius E. et al., J. Chromatogr., **201**, 147 (1980).
43. Clotten R., Clotten A., Hochspannungselektrophorese, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1962, p. 362.
44. Visakorpi J. K., Puranen A. L., Scand. J. Clin. Laborat. Invest., **10**, 196 (1958).
45. Werner G., Westphal O., Angew. Chem., **67**, 251 (1955).
46. Wieland T., Pfleiderer G., ibid., **69**, 199 (1957).
47. Copius-Peereboom J. W., Beekes H. W., J. Chromatogr., **14**, 417 (1964).
48. Lemieszek-Chodorowska K., Snyderski A., Ref. Anal. Abstracts, **23**, 1937 (1972).
49. Tagaki M., Nakamura H., Ueno K., Anal. Lett., **10**, 1115 (1977).
50. Czerwenka G., Scheubeck L., Z. Anal. Chem., **276**, 34 (1975).
51. Lehn J. M., Sauvage J. P., J. Am. Chem. Soc., **97**, 6700 (1975).
52. Kopolow S. et al., J. Macromol. Sci. Part A, **7**, 1015 (1973).
53. Hoegen-Esch T. E., Kopolow S., Smid J., Macromolecules, **6**, 133 (1973).
54. Pedersen C. J., Frensdorff H. J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **11**, 16 (1972).

55. Cox B. G., Schneider H., Stroka J., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4746, 6003 (1978).
56. Boileau S., Hemery P., Justice J. C., *J. Solution Chem.*, **44**, 873 (1975).
57. Angostiano A., Caselli M., Della Monica M., *J. Electroanal. Chem.*, **74**, 95 (1976).
58. Koryta J., Mittal L. M., *J. Electroanal. Chem.*, **16**, App. 14 (1972).
59. Pospisil L., Mittal L. M., Kuta J., Koryta J., *J. Electroanal. Chem.*, **46**, 203, 251 (1973).
60. Britz D., Knittel D., *Electrochim. Acta*, **20**, 891 (1975).
61. Peter F., Gysselbrecht J. P., Gross M., *J. Electroanal.*, **86**, 115 (1978).
62. Peter F., Gross M., *J. Electroanal. Chem.*, **74**, 315 (1976).
63. Peter F., Gross M., *ibid.*, **61**, 245 (1975).
64. Peter F., Gross M., *ibid.*, **53**, 307 (1974).
65. Eisenman G. et al., *Progr. Surface and Membrane Sci.*, Danielli J. E., Rosenberg H. D., Capenhead D. A. (eds.), New York, Academic Press, Vol. 6, 1973, pp. 140—242.
66. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембраноактивные комплексоны. — М.: Наука, 1974.
67. Covington A. K., *CRC Crit. Rev. Anal. Chem.*, **1974**, 355.
68. Simon W., Morf W. E., Meier P. Ch., *Struct. Bonding*, **16**, 115 (1973).
69. Morf W. E., Wuhrman P., Simon W., *Anal. Chem.*, **48**, 1031 (1976).
70. Thomas A. P. et al., *Anal. Chem.*, **49**, 1567 (1977).
71. Lindner E. et al., *Anal. Chem.*, **50**, 1627 (1978).
72. Buck R. P., *Anal. Chem.*, **50**, 17 R (1978).
73. Buck R. P., *ibid.*, **48**, 26 R (1976).
74. Buck R. P., *ibid.*, **28** R (1974).
75. Buck R. P., *ibid.*, **44**, 270 R (1972).
76. Camman K., *Das Arbeiten mit ionensensitiven Elektroden*, Springer-Verlag, Heidelberg, New York, 1973.
77. Stefanak L., Simon W., *Microchem. J.*, **12**, 125 (1967).
78. Pioda L. A. R., Stankova V., Simon W., *Anal. Lett.*, **2**, 665 (1969).
79. Wuhrmann P., Thomas A. P., Simon W., *Chimia*, **27**, 637 (1973).
80. Amman D., Pretsch E., Simon W., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2473.
81. Morf W. E., Simon W., *Helv. Chim. Acta*, **54**, 2683 (1971).
82. Kirch M., Lehn J. M., *Angew. Chem.*, **87** (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **14**, 555 (1975).
83. Thomas R., Simon W., Oehme M., *Nature*, **285**, 754 (1975).
84. Amman D., Pretsch E., Simon W., *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1780 (1973).
85. Gürgi M., Pretsch E., Simon W., *Anal. Chim. Acta*, **91**, 107 (1977).
86. Amman D., Pretsch E., Simon W., *Anal. Lett.*, **7**, 23 (1974).
87. Weber E., Vöggle F., *Kontakte (Merck)*, **2**, 16 (1978).
88. Fuchs C. et al., *Klin. Wschr.*, **50**, 824 (1976).
89. Gürgi M. et al., *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2417 (1976).
90. Le Blanc O. H. et al., *A. Appl. Physiol.*, **40**, 644 (1976).
91. Newcomb M., Helgeson R. C., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7367 (1974).
92. Вебер В., Гокель Г. Межфазный катализ в органическом синтезе. Пер. с англ. — М.: Мир, 1980.
93. Демлов Е., Демлов С. Межфазный катализ. Пер. с англ. — М.: Мир, 1987.
94. Пат. США 4132837, X Cl. 429-194, Н 01 M6144 (1978) [C. A., **90**, 1715295 (1978)].
95. Япон. пат. 7901, 827; С. VI. H01 M617 (1979).
96. Пат. США 3129521; Cl 48-62, С. 23С (1975) [C. A., **84**, 152334 (1975)].
97. Jepson B. E., DeWitt R., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **38**, 1175 (1976).
98. Seminara A., Siracusa B., *Inorg. Chim. Acta*, **20**, 105 (1976).
99. Costen R. M. et al., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* II, **1975**, 469.

Краун-соединения как селективные хромогенные реагенты для определения ионов щелочных и щелочноземельных металлов

Макото Такаги, Кейхэй Уэно

*Makoto Takagi, Keihei Ueno, Department of Organic Synthesis, Faculty of
Engineering, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Данная статья посвящена последним достижениям в химии краун-эфиров с введенными в молекулу хромофорными функциями (краун-эфирные красители). Эти соединения «сконструированы» так, что их цвет меняется при взаимодействии с катионами щелочных или щелочноземельных металлов, и, таким образом, они могут служить индикаторами или селективными фотометрическими реагентами для определения этих ионов. Эти хромофорные группы могут диссоциировать с отщеплением протона (протонов) или быть неионогенными. В первом случае изменение цвета вызвано обменом протона с соответствующим катионом металла, а во втором — координация иона металла с хромофорной донорной или акцепторной молекулой вызывает изменение полосы переноса заряда красителя. Диссоциирующие с отщеплением протонов краун-эфиры особенно удобны для экстракционно-фотометрического определения ионов щелочных и щелочноземельных металлов. Нейтральные краун-эфиры предназначены для определения этих ионов в гомогенной липофильной среде.

1. Введение

С момента зарождения неорганического анализа и химии комплексов металлов самые разные ион-селективные органические хромогенные реагенты разрабатывались и применялись для их анализа [1, 2]. Селективные хромогенные реагенты как сами по себе, так и в сочетании с маскирующими агентами с успехом использовались для колориметрического определения наиболее широко встречающихся ионов металлов. Некоторые из них незаменимы как металлоиндикаторы при стандартном хелатометрическом титровании.

В то время как для большинства ионов металлов селективные хромогенные реагенты стали применяться в широких масштабах еще в 1950 г., попытки разработать реагенты, селективно взаимодействующие с ионами щелочных металлов, остались безуспешными. Что касается ионов щелочноземельных металлов, то достаточно селективные реагенты довольно редки, поскольку определению часто мешают переходные металлы. Открытие в 1967 г. краун-эфиров [3], несомненно, дало ключ к решению задачи определения ионов этих металлов при помо-

щи органических реагентов, но тем не менее прошло десять лет, прежде чем такие селективные к ионам щелочных и щелочноземельных металлов реагенты получили практическое значение. В данном обзоре обобщены достижения в химии краун-эфирных хромогенных реагентов, селективных по отношению к ионам щелочных и щелочноземельных металлов. Рассматривается также применение этих реагентов для определения ионов других металлов.

2. Однопротонные краун-эфирные красители

Разработка ион-селективных к щелочным металлам краун-эфирных красителей в принципе не сильно отличается от разработки классических хелатирующих хромогенных агентов; в скелете краун-эфира вводится однопротонная хромогенная группа, отстоящая от макроцикла на такое расстояние, при котором ее диссоциация способствует образованию комплекса иона металла с макроциклом [4]. В принципе функция связывания металла и функция его определения могут выполняться раздельно краун-эфиром и протонным хромофором. Однако анионная хромофорная группа может также несколько увеличить комплексообразующую способность краун-эфира, и, таким образом, в реальной молекуле эти две функции нельзя отделить друг от друга.

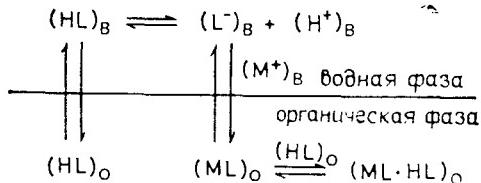
2.1. Производные бензокраун-эфиров

Первыми краун-эфирами, разработанными по этому принципу, были 4'-пикриламинозамещенные производные бензо-15-краун-5 (Б15К5, 1—3), синтезированные Такагой, Накамурой и Уэно [4, 5]. Эти соединения легко получают нитрованием с последующим восстановлением Б15К5, в результате чего образуется 4'-амино-Б15К5, который затем в щелочных условиях реагирует с пикрилхлоридом, давая 1.

Краун-эфирный краситель 1 практически нерастворим в воде, но растворим в водной щелочи или обычных органических растворителях, таких, как метанол, хлороформ или бензол. В системе вода — органический растворитель данный краситель практически полностью распределяется в органическую фазу. В обычных условиях количество 1, которое растворено в воде, находящейся в равновесии с равным объемом хлороформа, пренебрежимо мало по сравнению с 1, находящимся в органической фазе. Соединение 1 обладает заметной кислотностью, и при диссоциации протона аминогруппы цвет раствора меняется от оранжевого ($\lambda_{\text{макс}} = 390 \text{ нм}, \epsilon = 12\,900 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) до кроваво-красного ($\lambda_{\text{макс}} = 445 \text{ нм}, \epsilon = 20\,000$).

При контакте раствора *I* (*HL*) в хлороформе с водно-щелочным раствором солей щелочных металлов ионы K^+ и Rb^+ сильно экстрагируются хлороформом, и цвет раствора меняется от оранжевого до кроваво-красного, что указывает на образование в органической фазе аниона L^- . Ион Na^+ экстрагируется лишь незначительно, а Li^+ не экстрагируется совсем. Использование сильных щелочей, таких, как гидроксид натрия или лития, вызывает окрашивание водного, а не органического слоя из-за малой растворимости солей этих металлов ML в хлороформе. Диссоциация *HL* под действием сильных щелочей приводит к переносу диссоциированных анионов краун-эфира из органической в водную фазу. Таким образом, интенсивность окрашивания органической фазы может рассматриваться как мера количества щелочного металла (калия или рубидия), присутствующего в исходном водном растворе.

В обычном методе экстракции ионов щелочных металлов равные объемы водного раствора хлорида щелочного металла ($1-1 \cdot 10^{-3}$ M) и смеси растворов *I* ($2 \cdot 10^{-3}$ M) и триэтиламина (1 M) в хлороформе встряхивают при температуре $25^\circ C$ и измеряют изменение поглощения органического слоя при длине волны 560 нм. При образовании комплекса с металлом ML (или $ML \cdot HL$, как будет показано ниже) коэффициент экстинкции увеличивается при этой длине волны на $4580 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}$. Этот процесс иллюстрируется нижеприведенной схемой:



Константы экстракции определяются по уравнениям (1)–(4). Круглые скобки с индексами обозначают реагирующие частицы (в — водная фаза, о — органическая фаза), а квадратные скобки — концентрации.

$$(HL)_o + (M^+)_v \rightleftharpoons (ML)_o + (H^+)_v \quad (1)$$

$$K_{ex(ML)} = \frac{[(ML)_o][(H^+)_v]}{[(HL)_o][(M^+)_v]} \quad (2)$$

$$2(HL)_o + (M^+)_v \rightleftharpoons (ML \cdot HL)_o + (H^+)_v \quad (3)$$

$$K_{ex(ML \cdot HL)} = \frac{[(ML \cdot HL)_o][(H^+)_v]}{[(HL)_o]^2[(M^+)_v]} \quad (4)$$

В табл. 1 приведены константы экстракции комплексов *I*, *2* и *4* с различными щелочными металлами [6]. Соединения *1* и *2* отличаются по кислотности, причем кислотность *2* на два по-

Таблица 1. Константы экстракции (K_{ex}) комплексов пикриламинозамещенных бензокраун-эфирных красителей с ионами щелочных металлов

Краун-эфир	pK_{HL} ^a		Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+
1 ^b	10,55	$pK_{ex(ML)}$	— ^b	~13	—	—	—
		$pK_{ex(ML\cdot HL)}$	—	~10	7,55	8,5	10,4
2 ^c	8,63	$pK_{ex(ML\cdot HL)}$	—	~8,8	~7,1	~7,9	~8,3
4 ^d	10,58	$pK_{ex(ML\cdot HL)}$	—	12,49	10,39	10,70	—
		$pK_{ex(ML\cdot HL)}$	—	—	—	—	7,55

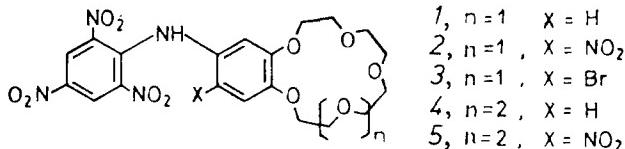
^a $K_{HL} = [\text{H}^+][\text{L}^-]/[\text{HL}]$, смесь вода — диоксан (9 : 1 по объему), 0,10 М LiCl, 25 °C.

^b Система вода — хлороформ (0,1 М триэтиламина), pH 11,46, 25 °C.

^c Поочерек означает отсутствие экстракции.

^d Система вода — хлороформ (0,5 М триэтаноламина), pH 10,5, 25 °C.

рядка выше за счет электроноакцепторного эффекта нитрогруппы. Поскольку константы экстракции, определенные по уравнениям (2) и (4), являются своего рода константами диссоциации кислоты и неявным образом включают в себя константу диссо-



циации в водном растворе [5], приведенные в табл. 1 константы экстракции для 2 значительно выше, чем для 1. Это означает, что при использовании соединения 2 экстракция щелочных металлов идет при более низких значениях pH, чем для 1. В соответствии с этим исследование экстракции с применением 2 выполнено при более низких значениях pH с использованием триэтаноламина вместо триэтиламина. Однако при практическом применении этих краун-эфиров для экстракционного колориметрического определения ионов щелочных металлов в качестве буфера лучше всего использовать ЭДТА·Li⁺ (литиевую соль этилендиаминететрауксусной кислоты), поскольку ЭДТА эффективно маскирует ионы многовалентных металлов (см. ниже). Ион Li⁺ практически не взаимодействует с данными краун-эфирами.

Из данных табл. 1 видно, что пикриламинозамещенные Б15К5 экстрагируют ионы щелочных металлов преимуществен-

но в виде комплексов состава 1:2 (металл:лиганд) ($ML \cdot HL$). Комплекс состава 1:1 (ML) экстрагируется лишь в случае Na^+ . В то же время краситель 4 на основе 18К6 экстрагирует ионы щелочных металлов главным образом в виде комплексов состава 1:1, за исключением иона Cs^+ , который экстрагируется также в виде комплекса 1:2 ($CsL \cdot HL$). Соотношение между размером полости краун-эфира и ионным радиусом ионов металлов детально изучено и обсуждалось в обзорах [7, 8]. Хорошо известно, что краун-эфиры типа 15К5 легко образуют комплексы состава 1:2 с ионами металлов, ионные радиусы которых превышают ионный радиус иона Na^+ [9, 10]. Для соединений 1, 2, 4 и 5 подробно исследованы их комплексообразование и экстракционные равновесия в системе вода — хлороформ [5, 6].

Следует отметить, что на основе данных по экстракции в фиксированных условиях трудно сопоставить эффективность или селективность извлечения ионов щелочных металлов краун-эфирами типа 15К5 и 18К6. Это объясняется различием в механизмах экстракции металлов. Так, доля извлеченного металла или диссоциированного на ионы краун-эфира сильно зависит от концентрации применяемого краун-эфира. Однако с использованием приведенных в табл. 1 констант можно легко рассчитать эти величины при разных условиях экстракции.

В литературе описано экстракционно-фотометрическое определение иона K^+ в концентрациях 40—400 и 4—40 млн^{-1} при помощи краун-эфиров 1 и 5 соответственно [5, 6]. Концентрацию калия в морской воде определяли при помощи 1 в системе вода (0,2 М $Li \cdot \text{ЭДТА}$, pH 11,46) — хлороформ (1 М триэтиламина, $1 \cdot 10^{-3}$ М 1). Присутствие Na^+ в 200-кратном мольном избытке по отношению к калию не мешало определению. Литиевая соль ЭДТА маскировала магний и кальций, которые в противном случае мешали определению, образуя нерастворимые гидроксиды. Содержание K^+ в портланд-цементе определялось аналогично с использованием 5 в системе вода (0,1 М $Li \cdot \text{ЭДТА}$, pH 12,35) — хлороформ ($1 \cdot 10^{-4}$ М 5).

В описанных условиях экстрагируется лишь небольшая доля ионов калия, следствием чего является нелинейность калибровочных кривых. Это противоречит традиционному принципу колориметрического определения металлов, где в качестве предварительного условия требуется полный переход металла в окрашенный комплекс. Константы экстракции краун-эфирных красителей слишком малы по сравнению с константами экстракции таких традиционных экстракционных фотометрических реагентов, как дитизон и 8-гидроксихинолин, которые применяются для определения тяжелых металлов. Низкие константы экстракции требуют для эффективного извлечения ионов

металлов относительно высоких величин рН. Для получения воспроизводимых результатов также необходимо использование буферных растворов.

Пейси и сотр. [11, 12] описали пикриламинозамещенные бензокраун-эфиры, в которых одна из нитрогрупп пикрильного остатка была заменена на нитрильную или трифторметильную группу. Общие свойства краун-эфиров 6—8 аналогичны свойствам краун-эфиров 1—5, но их спектральные характеристики лучше. Так, если для 1—5 наблюдается значительное перекрывание спектров форм HL и ML (или ML·HL), то для краун-эфиров 6—8 такое перекрывание меньше (рис. 1). В ряду этих

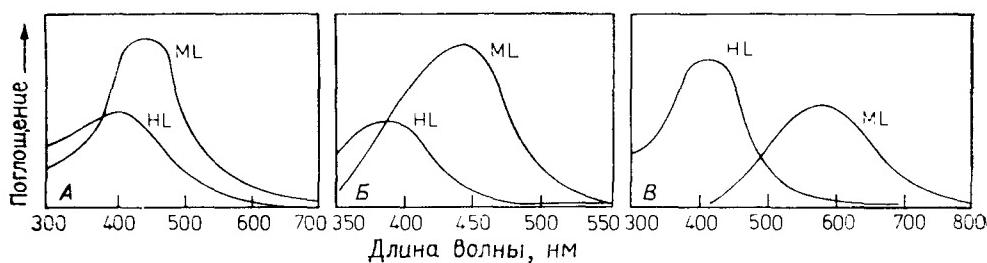
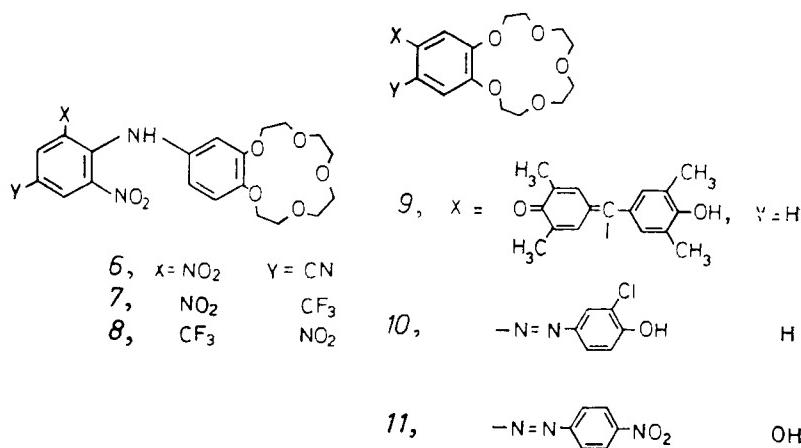


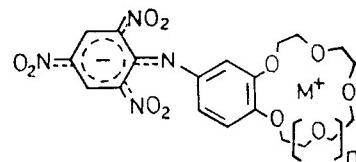
Рис. 1. Спектры поглощения HL- и L-форм краун-эфирных красителей 1, 7 и 8 при концентрациях $2 \cdot 10^{-4}$ М [12].

A — 1 в смеси вода — диоксан (1 : 1); *B* — 8 в смеси вода — ацетонитрил (3 : 2); *C* — 7 в смеси вода — ацетонитрил (3 : 2).

модифицированных краун-эфиров наибольшей эффективностью извлечения обладает 4'- $(2'', 4''$ -динитро-6''-трифторметилфенил)амино-Б15К5. Калибровочный график по иону K^+ линеен в интервале концентраций 5—700 млн^{-1} и в присутствии Na^+ — в количестве 3000 млн^{-1} [12].



Из бензокраун-эфиров легко получить другие однопротонные хромогенные краун-эфиры. Примерами могут служить красители 9—11. Однако лишь немногие из них оказались полезными в качестве реагентов для экстракционно-фотометрического определения металлов, поскольку эффективность экстракции иона металла мала [13]. Низкая способность этих комплексов металлов к экстракции обусловлена тем, что в растворе они имеют структуру «внутримолекулярной» ионной пары, когда катион щелочного металла расположен в полости краун-эфира, а отрицательный заряд — на отдаленной хромофорной части молекулы. Формы с разделенным зарядом не стабилизируются в неполярных органических растворителях. Сильная гидратация разделенных зарядов также исключает перенос таких комплексов в плохо сольватирующие среды. Успешная экстракция ионов щелочных металлов пикриламиноизводными и другими типами краун-эфиров 1—8, по-видимому, обусловлена эффективной делокализацией отрицательного заряда ко всей молекуле хромофора (структура 12), когда стерические затруднения препятствуют гидратации аминного атома азота, но не фенолят-анионов [13].



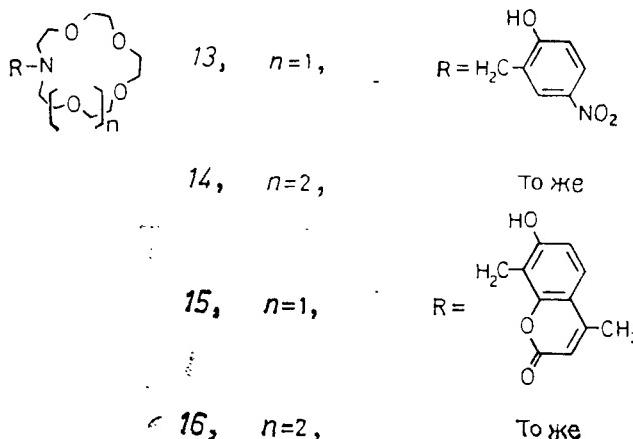
12

2.2. N-Замещенныеmonoазакраун-эфиры*

Для увеличения эффективности извлечения металла или увеличения константы экстракции [уравнения (2) и (4)] в молекулу краун-эфира может быть введена хромофорная группа таким образом, чтобы депротонированный анион непосред-

* Синтезированы новые замещенные monoазакраун-эфиры, использующиеся как флуоресцентные индикаторы. Производное хромогенного аза-12-краун-4 применяется для определения концентрации иона Li^+ в моче и плазме крови [Sasaki K., Pacey G., Anal. Chim. Acta, 174, 141 (1985)]. Для определения ряда ионов щелочных и щелочноземельных металлов (Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cd^{2+}) предложено использовать N-(4-нитробензофуразан)-моноаза-18-краун-6, образующий с ними флуоресцирующие комплексы в органической фазе [Street K., Krause Sh. A., Anal. Lett., 19, 735 (1986)]. Синтезирован хромогенный краун-эфир, также образующий прочные и сильно флуоресцирующие комплексы с ионами щелочноземельных и других двухвалентных металлов. Комплексы этого соединения с одновалентными ионами (Na^+ , K^+ , Ag^+) менее устойчивы (Street K., Abstr. Pap. Pittsburgh Conf. and Expo. Anal. Chem. and Appl. Spectrosc., Atlantic City, N. J., March 10—14, 1986, p. 813). — Прил. перев.

ственно взаимодействовал с ионом металла или координировал его в полости краун-эфира. Так, Накамура, Такаги, Уэно и сотр. [14, 15] описали азакраун-эфиры 13—16 (HL), замещенные *n*-нитрофенильной и умбеллиферонильной (7-гидроксикумаринильной) группами. Их синтезируют реакцией 2-гидрокси-4-нитробензилбромида (13, 14) или реакцией Манниха 4-метилумбеллиферона (15, 16) с соответствующими моноазакраун-эфирами.



Подобно пикриламинозамещенным бензокраун-эфирам, краун-эфиры 13—16 в системе вода — 1,2-дихлороэтан распределяются в основном в органическую fazу и селективно экстрагируют ионы ряда щелочных металлов, вызывая изменение окраски (13, 14) или флуоресценцию (15, 16) органической фазы. В полностью протонированном виде (H_2L^+) эти красители имеют два способных к диссоциации протона: при фенольном атоме кислорода и аммонийном атоме азота. Однако обе константы диссоциации сильно различаются, и лишь протон аммонийной группы (более слабой кислоты) участвует в процессах экстракции катиона щелочного металла, которые можно описать схемой 1 и уравнениями (1) и (2). В отличие от пикриламинозамещенных бензокраун-эфиров в данном случае нет тенденции к образованию комплексов состава 1:2, что указывает на аксиальную координацию связанного с краун-эфиром иона металла анионной боковой цепью (структура 17).

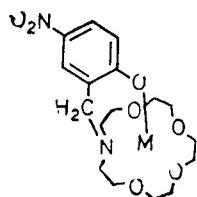


Таблица 2. Константы экстракции (K_{ex}) комплексов N-замещенных моноазакраун-эфирных красителей (HL) с ионами щелочных металлов

Краун- эфир	$pK^a_{H_2L}$	pK^a_{HL}	$pK_{ex(ML)}^b$				
			Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+
13	5,79	9,69	9,15	9,76	9,86	— ^b	—
14	5,77	9,59	10,29	9,46	8,93	9,63	10,62

^a $K_{H_2L} = [H^+] [HL] / [H_2L^+]$, $K_{HL} = [H^+] [L^-] / [HL]$, 0,10 М $(CH_3)_4NCl$, 25 °C.

^b Система вода — 1,2-дихлороэтан, 25 °C.

^b Прочерк означает отсутствие экстракции.

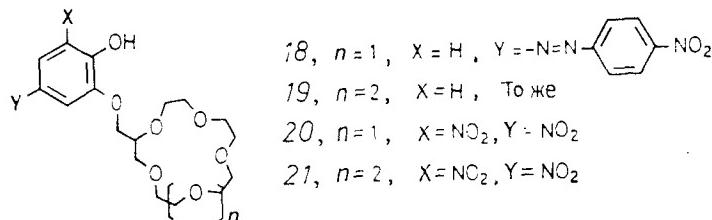
В табл. 2 приведены некоторые данные по равновесному распределению комплексов ионов щелочных металлов с *n*-нитрофенильными реагентами типа 13 и 14. Аналогично, особенно в отношении селективности, ведут себя и флуоресцентные реагенты 15 и 16. Поскольку константы диссоциации протонов краун-эфиров 15 и 16 на 0,5—0,7 логарифмической единицы ниже, чем соответствующие константы краун-эфиров 13 и 14, то и константы экстракции комплексов металлов $K_{ex(ML)}$ для них также на 0,1—1,1 логарифмическую единицу ниже, чем для краун-эфиров 13 и 14 [15]. Интересно отметить, что если в воде нейтральные молекулы краун-эфиров (HL) принимают цвиттер-ионную структуру (фенолята аммония), то в 1,2-дихлороэтане и других неполярных растворителях они существуют главным образом в незаряженной форме аминофенола. В соответствии с этим максимумы поглощения красителей 13 и 14 в 1,2-дихлороэтане при образовании комплекса с ионами щелочных металлов смещаются от 325 и 327 до 411 и 417 нм соответственно. Таким образом, перекрывание спектров форм HL и ML очень невелико.

Сравнивая данные табл. 1 и 2, можно видеть, что для азакраун-эфиров наблюдаются небольшое увеличение констант экстракции и снижение селективности. Однако следует отметить селективность 13 и 15 по отношению к иону Li^+ . Это, по-видимому, вызвано вкладом ковалентного взаимодействия фенолят-аниона и Li^+ . При помощи 13 и 15 можно осуществить экстракционно-фотометрическое флуориметрическое определение иона Li^+ при концентрациях порядка $ml\text{m}^{-1}$. Что касается второго соединения, то при образовании комплекса максимум спектров возбуждения для флуоресценции при длине волны 440 нм сдвигается от 326 (HL) до 380 нм (ML). Таким обра-

зом, при флуориметрии возбуждение проводят при 380 нм, а флуоресценцию измеряют при длине волны 440 нм. Восемнадцатичленные азакраун-эфиры *14* и *16* селективны по отношению к K^+ . Ни один из краун-эфиров *13—16* не обладает селективностью по отношению к Na^+ .

2.3. Краун-эфиры с боковой цепью*

Четыре краун-эфирных красителя с боковой цепью (**18—21**, **HL**) описано в литературе [16, 17]. Их синтез, исходя из выпускемого промышленностью эфира гвяякола и глицерина, включает три стадии. Краун-эфиры **18** и **19** по растворимости и распределению в водно-органических системах аналогичны соединениям, обсуждавшимся выше, а краун-эфиры **20** и **21** обладают несколько повышенной кислотностью и растворимостью в воде.



При контакте растворов 18—21 в 1,2-дихлороэтане с водными растворами при различных значениях pH распределение реагентов между фазами сильно зависит от величины pH и природы катиона, присутствующего в водном растворе. Растворимость в водной фазе реагентов 18 и 19 при обычных значениях pH ($pH \leq 11$) пренебрежимо мала. Когда водная фаза содержит соль металла, ионный диаметр которого соответствует диаметру полости краун-эфира, увеличение pH приводит к извлечению металла и фиолетовому окрашиванию органической фазы. Если металл по размеру не соответствует краун-эфирам, то органическая фаза остается желтоватой. В то же время при увеличении pH постепенно возрастает наблюдаемый коэффициент распределения реагентов 20 и 21 в водную фазу, а при pH больше 10 он становится постоянным. В этой области pH все формы реагента диссоциированы на анионы L^- как в органической, так и в водной фазах. Распределение аниона L^- в этой области определяется только распределением соли металла с

* Синтезирован хромофорный краун-эфир, высокочувствительный к иону Li^+ . В ряду производных 14-краун-4 с различными хромофорными заместителями, такими, как фенол, *o*- и *n*-нитрофенолы, 2,4-динитрофенол, N,N-диметил-*n*-аминобензосульфамид, последний оказался наиболее чувствительным к этому иону (Kimura K., Tanaka M., Kitazawa S., Shono T., Chem. Lett., 1985, 1239). — Прим. перев.

анионом L^- или комплекса ML между водной и органической фазами. Таким образом, когда в водной фазе содержится ион металла, способный образовывать комплексы с 20 или 21, то полученный комплекс экстрагируется, и органическая фаза приобретает оранжевую окраску. Напротив, если ион металла по размеру не соответствует реагенту, то органическая фаза становится бесцветной, поскольку реагент находится лишь в водной фазе. На рис. 2 показано изменение спектра реагента 20 при экстракции иона Na^+ .

В табл. 3 и 4 приведены некоторые константы равновесия и спектральные характеристики. Константы экстракции соединений 18—21, особенно 20 и 21, значительно выше, чем соединений 1—8 и 13—16, что, по-видимому, обусловлено высокими константами кислотности этих соединений.

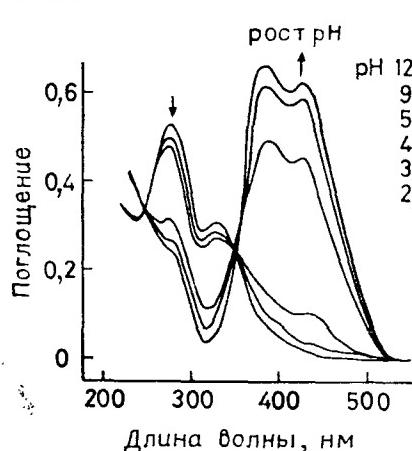


Рис. 2. Изменение спектров поглощения раствора 20 в 1,2-дихлороэтане при извлечении Na^+ . $[(20)_0]=1 \cdot 10^{-5}$ М и исходная $[(\text{Na}^+)_0]=2 \cdot 10^{-2}$ М.

Реагенты на основе 15K5 предпочтительно извлекают Na^+ , а на основе 18K6 — K^+ . Это обычно связывают с селективностью краун-эфиров, обусловленной разным размером макроцикла. Однако при более детальном анализе данных, приведенных в табл. 3, удается обнаружить ряд интересных фактов. Так, выраженная через константы экстракции селективность по отношению к иону K^+ для 21 выше, чем для 19 ($\lg K_{\text{KL}} - \lg K_{\text{NaL}} = 1,79$ для 21 и 2,21 для 19). Аналогичное сравнение селективности соединений 20 и 18 показывает, что по отношению к иону Na^+ 18 более селективно ($\lg K_{\text{NaL}} - \lg K_{\text{KL}} = 0,80$ для 18 и 0,55 для 20). Это означает, что в случае

реагентов с одним и тем же краун-эфирным скелетом большая основность анионного заместителя благоприятствует извлечению Na^+ (18 и 19), а меньшая (20 и 21) — экстракции K^+ . Следовательно, координационное взаимодействие фенолят-аниона с ионом металла имеет большее значение при извлечении натрия. Другими словами, структура экстрагируемых комплексов K^+ ближе к внутримолекулярной ионной паре, чем к хелатному комплексу, а комплексы с ионами натрия имеют более хелатоподобную структуру. В соответствии с данной концепцией ион Li^+ принадлежит к семейству натрия, а Rb^+ и Cs^+ — к семейству калия. Формулы 22 и 23 схематически показывают разницу в типах взаимодействия металлов — фенолят.

Таблица 3. Коэффициенты экстракции (K_{ex}) комплексов краун-эфирных красителей с боковой цепью (HL) с ионами щелочных металлов

Краун- эфир	$pK_{\text{HL}}^{\text{a}}$	$pK_{\text{ex}(\text{ML})}^{\text{b}}$				
		Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+
18	7,51	9,8	8,40	9,20	9,55	>10
19	7,54	8,8	9,32	7,11	7,75	>10
20	3,16	>5,6	3,60	4,15	4,76	5,6
21	3,27	4,8	4,01	2,22	2,68	3,76

^a $K_{\text{HL}} = [\text{H}^+] [\text{L}^-]/[\text{HL}]$, смесь вода — диоксан (9 : 1 по объему), 0,10 М $(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$, 25 °C.

^b Система вода — 1,2-дихлороэтан, 25 °C.

Таблица 4. Спектральные характеристики краун-эфиров с боковой цепью (HL) и их комплексов с щелочными металлами

Краун-эфир	$\lambda_{\text{макс}} (\epsilon \cdot 10^{-3})^{\text{a}}$			
	HL^{b}	$\text{L}^{-\text{b}}$	NaL^{b}	KL^{b}
18	390(18)	518(30)	560(37)	567(37)
19	390(18)	518(30)	571(35)	575(35)
20	273(12)	385(13)	423(14)	426(13)
21	273(10)	385(11)	430(13)	433(12)

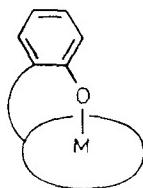
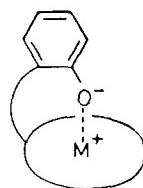
^a λ , нм; ϵ (мольный коэффициент экстинкции), $\text{M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

^b Смесь вода — диоксан (9 : 1 по объему), 0,10 М $(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$, 25 °C.

^b 1,2-Дихлороэтан.

Для достижения высокой селективности при экстракции ионов щелочных металлов в органические растворители однопротонными краун-эфирами, следует учитывать два важных фактора. Первый — это известная «селективность по размеру», обусловленная краун-эфирным макроциклом. Второй — это координационное взаимодействие (22) и взаимодействие по типу ионной пары (23) анионного центра с ионом металла, находящимся в макроцикле. Наличие локализованного отрицатель-

ного заряда (или высокая основность) усиливает координационное взаимодействие и благоприятствует экстракции катионов легких щелочных металлов. Делокализация отрицательного заряда (или малая основность) благоприятствует образованию комплекса по типу ионной пары, что приводит к эффективной экстракции ионов тяжелых щелочных металлов.

22 ($M = Li, Na$)23 ($M = K, Rb, Cs$)

Реагент 20 можно применять для экстракционно-фотометрического определения иона Na^+ в плазме крови человека. Пробу плазмы крови (0,1 мл), депротеинизированную кислотой, смешивали с раствором тетраметилбората аммония, очищенного от примесей щелочных металлов (4 мл, 0,1 М), и разбавляли до объема 10 мл дистиллированной водой (рН 10,3). Полученную смесь затем встряхивали с раствором 20 в 1,2-дихлороэтане (10 мл, $2 \cdot 10^{-4}$ М) в течение 10 мин. После разделения фаз центрифугированием измеряли поглощение органической фазы при длине волны 423 нм по сравнению с холостым раствором реагента. Калибровочная кривая, полученная при помощи водных растворов хлорида натрия, линейна в интервале концентраций Na^+ 0—6 млн⁻¹. Наличие K^+ в плазме крови не мешает определению Na^+ , поскольку концентрация калия ниже более чем на порядок. При использовании 21 аналогично можно определить содержание иона K^+ на уровне млн⁻¹. В данном случае наличие десятикратного избытка Na^+ не мешает анализу.

Одним из замечательных свойств содержащих динитрофенольную группу реагентов 20 и 21 является то, что в условиях фотометрического анализа в отсутствие металлов, образующих с ними комплексы, они не переходят в органическую fazу ($pH \geq 10$). Этим они отличаются от реагентов 18 и 19, а также от фенольных моноазакраун-эфиров и пикриламинозамещенных бензокраун-эфиров. Последние соединения практически полностью находятся в органической fazе. Поэтому при увеличении концентрации реагента с целью увеличения степени извлечения металла и, следовательно, более высокой чувствительности неизбежно увеличивается концентрация реагента в кювете сравнения (и поглощение, обусловленное HL-формой). Хотя для фенольных производных спектры поглощения HL- и ML-форм практически не перекрываются, тем не менее поглощением

несвязанного реагента пренебречь нельзя, и увеличение этого поглощения является источником погрешностей при фотометрических измерениях. Отсутствие такого поглощения в случае 20 и 21 не только гарантирует точность и чувствительность анализа, но также и хорошую воспроизводимость. Более того, на результатах анализа не отражается изменения pH в ходе экстракции. Таковы с практической точки зрения преимущества динитрофенольных реагентов перед реагентами другого строения.

Экстракционная фотометрия часто с успехом заменяется фотометрией в гомогенном растворе, в которой в качестве псевдофазы используются мицеллы ПАВ. В принципе для этой цели пригодны такие реагенты, как 18 и 19, не диссоциирующие и не распределяющиеся в водную фазу. К сожалению, комплексы щелочных металлов с краун-эфирными красителями недостаточно липофильны для того, чтобы концентрироваться в оболочке мицеллы, и, по-видимому обе формы HL и ML концентрируются на поверхности мицеллы. Следовательно, процессы образования комплекса ML и обычная диссоциация HL с образованием M'L (M' — катионный компонент буферного раствора) проходят на поверхности мицеллы одновременно, и их нельзя полностью различить методами спектрофотометрии [18]. Проблемы спектрофотометрического анализа в гомогенных условиях еще ждут своего решения.

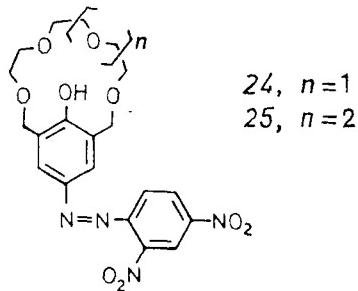
Необходимо отметить, что и при экстракции с помощью 20 и 21 доля металла, извлекаемого в органическую фазу, составляет в обычных условиях 10—20% от исходного количества металла. В соответствии с этим «кажущийся» мольный коэффициент экстинкции экстрагированного комплекса металла составляет лишь $2200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ по сравнению с «истинным» значением, равным $14\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, приведенным в табл. 4. Это в свою очередь означает, что при увеличении концентрации реагентов чувствительность анализа с помощью 20 или 21 может быть еще более увеличена. Однако определение ионов K⁺ и Na⁺ при концентрациях ниже млн^{-1} требует принятия специальных мер предосторожности [19], что обусловлено вымыванием ионов из материала стеклянной посуды. Следовательно, подобная сверхчувствительность на практике не всегда оправданна. Что касается проблем, связанных с загрязнением материалом сосуда, следует также учитывать возможность загрязнения примесями щелочных металлов растворов краун-эфиров в 1,2-дихлороэтане при их хранении в стеклянной посуде более месяца. Однако эти примеси легко удалить, промывая краун-эфир перед использованием водным раствором борной кислоты.

Что касается молекуллярной абсорбционной фотометрии щелочных металлов в целом, то возможен также другой способ

экстракционной фотометрии. Метод основан на экстракции краун-эфирных комплексов ионных пар катионов щелочных металлов с анионными красителями [19, 20]. Используются обычные и бициклические (криптанды) краун-эфиры, а в качестве анионной компоненты — бромокрезоловый зеленый, диазорезорцин и пикрат-анион. Такие краун-эфиры и криптанды не окрашены, но метод анализа практически аналогичен описанному выше для хромогенных краун-эфиров. Этот метод позволяет селективно определять Li^+ , Na^+ и K^+ при уровне концентраций порядка млн^{-1} .

2.4. Краун-эфиры с фенольной группой внутри полости

Канеда и сотр. [21] синтезировали интересные краун-эфирные красители, в которых фенольный заместитель является частью скелета краун-эфира (24, 25). Они сообщили, что при добавлении к желтому раствору 24 в хлороформе кристаллического хлорида или перхлората лития и одновременном добавлении 800-кратного по отношению к 24 мольного избытка пиридина цвет раствора резко меняется на пурпурно-красный. Соли других щелочных металлов не вызывают подобных изменений окраски. Данное изменение окраски характерно для ионов лития, однако на окрашивание влияют также условия эксперимента. Позднее Накашима и сотр. [22] более подробно исследовали эту систему и определили условия, при которых в системе $\text{CHCl}_3 - (\text{CH}_3)_2\text{SO} - (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (94,5 : 5 : 0,5 по объему)

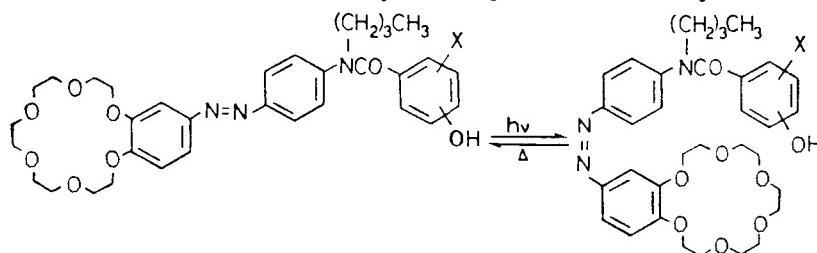


удается фотометрически определять ион Li^+ в интервале концентраций 25—250 млн^{-1} . Ионы Na^+ не мешают анализу, но ионы K^+ , Rb^+ , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} и Mg^{2+} следует удалять до начала анализа. Окраска раствора 24 в органической фазе, несомненно, связана с депротонированием фенольной группы в результате совместного действия аминного основания и катиона металла, стабилизирующего полученный фенолят-анион. Сложность системы затрудняет количественное изучение всех равновесий. Замечательна высокая чувствительность, приводимая авторами для этого метода, но необычная среда и тщательные предосторожности при подготовке пробы (исключение влаги),

по-видимому, затрудняют его широкое применение. Указывается, что реагенты 24 и 25 малопригодны для экстракционного определения щелочных металлов в системе жидкость — жидкость [23].

2.5. Азозамещенные бензокраун-эфиры

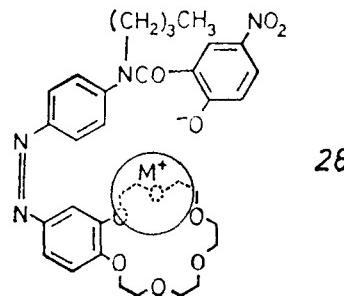
Синкай, Манабе и сотр. [24] описали интересное семейство краун-эфирных красителей, реагирующих на свет и меняющих под его влиянием селективность комплексообразования и экстракции (см. обзор С. Синкай и О. Манабе в данной книге). Соединения общей формулы 26 могут фотохимически изомеризоваться в 27 в соответствии с *транс*—*цик*-изомеризацией азосвязи. Данное превращение обратимо; термодинамически более устойчивая *транс*-форма (26) спонтанно восстанавливается при нагревании. Красители общей формулы 26 включают три изомерных фенольных красителя, а именно *орт*-, *мета*- и *пара*-изомеры в зависимости от положения фенольной гидроксильной группы по отношению к *N*-бутилкарбамоильному заместителю.



26

27

Как видно из приведенной структуры, *транс*-форма по своим свойствам не отличается от других бензокраун-эфиров и фенолов, поскольку фенольная группа находится на значительном расстоянии от краун-эфирной и между ними невозможна кооперация при взаимодействии с ионами металлов. Напротив, изомеризация в *цик*-форму сближает эти части молекулы, что позволяет фенолят-аниону с аксиальными направлениями непосредственно взаимодействовать со связанным с краун-эфиром катионом металла. Этот тип взаимодействия показан схемой 28 для красителя *o*-фенольного типа.



Экстракция ионов щелочных металлов в раствор *o*-дихлоробензола (в некоторых случаях содержащий 10% 1-бутанола) изучалась в сильнощелочных условиях ($M_{OH} \leq 0,50\text{ M}$). Селективность *транс*-изомера по отношению к ионам щелочных металлов непосредственно связана с их размером и отличается от уникальной селективности комплексов 18К6. Это позволяет предположить, что ионы щелочных металлов экстрагируются как противоионы фенолят-аниона и краун-эфирная группа не играет значительной роли. В то же время при экстракции фотоизомеризованными *цис*-формами селективность *ортого*-, *мета*- и *пара*-производных по отношению к различным катионам неодинакова. Это согласуется со структурой комплекса 28, но в отсутствие данных по равновесиям вклад этой структуры нельзя оценить строго.

Основная ценность работы Синкая, Манабе и сотрудников заключается в фотохимическом управлении транспортом металлов через органические жидкие мембранны. Перенос щелочных металлов осуществляется последовательными процессами экстракции и реэкстракции, которые проводят соответственно в водных растворах с высокими и низкими значениями pH, разделенными органической жидкостью мембраной, при помощи однопротонных краун-эфиров 26, используемых в качестве переносчиков ионов металла (ионофоров). Изменяя при помощи фотооблучения экстракционные характеристики краун-эфирных реагентов, удается повысить скорости переноса ряда металлов. Действительно, одна из работ этих авторов по фоточувствительным краун-эфирам посвящена исследованию реагента 26 и рассматривается подробно в других разделах обзора С. Синкая и О. Манабе.

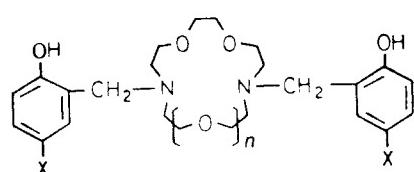
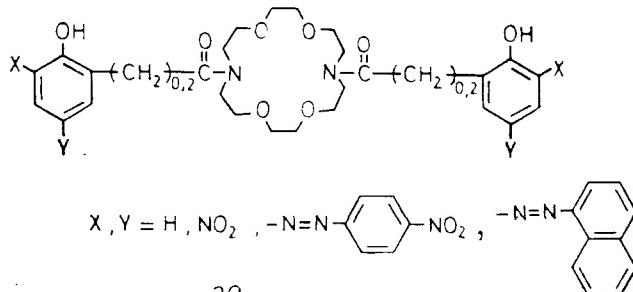
Реагент 26 также способен экстрагировать катионы щелочноземельных металлов из растворов их гидроксидов. Часть фенолят-аниона в органической фазе можно заменить другим липофильным одноанионным красителем, таким, как 2,4-дихлорофенолиндофенол (диссоциированная форма, A^-), добавленным извне к водной фазе. При помощи этой реакции достигается противоток протонов и 2,4-дихлорофенолиндофенолята кальция ($Ca^{2+} \cdot A^-$) через жидкую мембрану. Катионные комплексы (ML^+) одноосновных краун-эфиров (L^-) и катионов щелочноzemельных металлов (M^{2+}) можно экстрагировать в органическую фазу и с помощью добавленных липофильных анионов, образующих ассоциаты типа ионных пар [18].

3. Двухпротонные краун-эфирные красители

Введение в соответствии с вышеописанной стратегией в молекулу краун-эфира двух хромофорных групп, способных к отщеплению протонов, должно привести к образованию реаген-

тов, селективных к ионам двухвалентных металлов, прежде всего щелочноземельных.

Дипикриламинозамещенный ДБ18К6 не экстрагирует ионы щелочноземельных металлов [13]. Если верна схема экстракции ионов пикриламинозамещенными краун-эфирами в виде внутримолекулярных ионных пар, то использование дипикриламинозамещенного краун-эфира должно привести к экстракции комплексов щелочноземельных металлов с зарядами, разделенными между двумя одновалентными анионами и двухвалентным катионом. Такие структуры должны очень плохо экстрагироваться. Следовательно, для эффективной экстракции двухвалентных металлов структура краун-эфира должна быть такой, чтобы две анионные хромофорные группы могли по аксиальным направлениям взаимодействовать с ионом металла. Краун-эфиры такого типа легче всего синтезировать, исходя из ДА18К6 и других аналогичных диазакраун-эфиров. Ряд подобных соединений изображен формулами 29—34.



30, $n = 1$, $X = \text{NO}_2$

31, $n = 1$, $X = -\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$

32, $n = 2$, $X = \text{NO}_2$

33, $n = 2$, $X = -\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$

34, $n = 2$, $X = -\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-$

Краун-эфирные красители со структурой 29 плохо экстрагируют ионы щелочноземельных металлов, хотя при высоких концентрациях иона металла (1 M) растворы некоторых из них в хлороформе все-таки экстрагируют эти ионы, а также ион

Li^+ [13]. По всей вероятности, это вызвано малой способностью амидных атомов азота в структуре краун-эфира к координации. В то же время все краун-эфиры 30—34 проявляют сильное сродство к ионам щелочноземельных металлов и эффективно экстрагируют их в такие органические растворители, как 1,2-дихлороэтан [25, 26].

Экстракция ионов щелочноземельных металлов реагентами 30—34 может быть описана уравнениями (5) и (6). В обычных условиях эти реагенты не распределяются в органическую фазу.

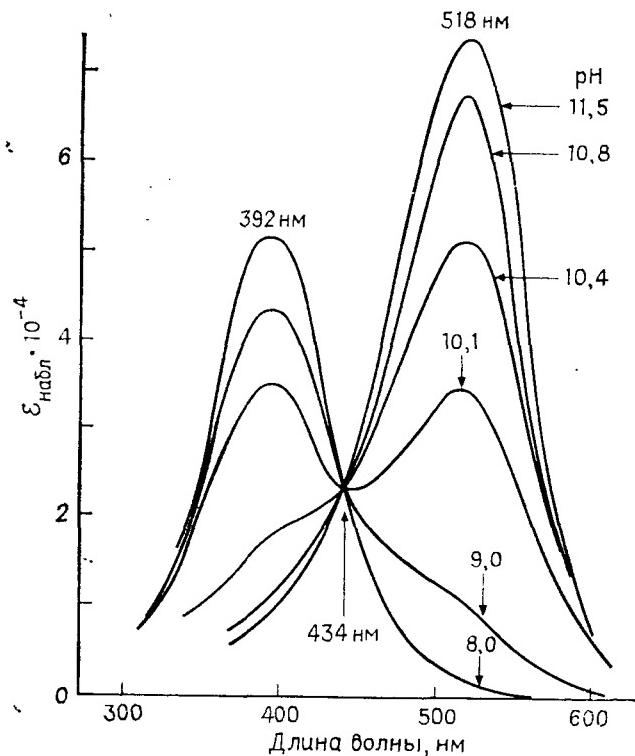


Рис. 3. Изменение спектров поглощения раствора 33 в 1,2-дихлороэтане при извлечении Ca^{2+} . $[(33)_0] = 6,1 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ и исходная $[(\text{Ca}^{2+})_0] = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

и константы экстракции $K_{\text{ex}(ML)}$ можно определить фотометрически по стандартной методике. В случае реагента 32 при экстракции комплекса Ca^{2+} в виде CaL в 1,2-дихлороэтан максимум поглощения сдвигается от 326 нм для формы H_2L до 406 нм. Аналогично в случае 33 при образовании комплекса длина волны максимума поглощения сдвигается от 392 до 518 нм, как показано на рис. 3. Уравнения (5) и (6) хорошо описывают результаты, и нет указаний на образование комплексов других типов. В табл. 5 и 6 приведены константы диссоциации, константы экстракции, а также некоторые спектральные характеристики.

Таблица 5. Константы диссоциации краун-эфирных красителей (H_2L)^a

Краун-эфир	pK_{H_4L}	pK_{H_3L}	pK_{H_2L}
32	4,03	6,56	9,8
33	5,52	9,00	10,9
34	5,01	8,72	10,3

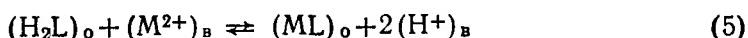
^a Смесь вода — диоксан (9 : 1 по объему), 0,1 М $(CH_3)_4NBr$, 25 °C; $K_{H_4L} = [H^+][H_3L^+]/[H_4L^{2+}]$; $K_{H_3L} = [H^+][H_2L]/[H_3L^+]$; $K_{H_2L} = [H^+][HL^-]/[H_2L]$.

Таблица 6. Константы экстракции (K_{ex}) и спектральные характеристики краун-эфирных красителей (H_2L)^a

Краун-эфир	H_2L		CaL		$pK_{ex(ML)}$		
	$\lambda_{\text{макс}}$	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$\lambda_{\text{макс}}$	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	Ca	Sr	Ba
30	326	24	406	45	15,0	16,8	18,4
31	392	52	513	74	17,6	18,9	20,4
32	326	23	406	45 ^b	12,54	13,51	15,1
33	392	52	518	80	16,6	17,9	19,1
34	410	63	574	81	15,0	16,3	18,5

^a Система вода — 1,2-дихлороэтан. Спектральные данные получены в 1,2-дихлороэтане, насыщенном водой: λ , нм; ϵ (мольный коэффициент экстинкции), $M^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, 25 °C.

^b Ранее ошибочно приведена величина 55 [25].



$$K_{ex(ML)} = \frac{[(ML)_o][(H^+)_v]^2}{[(H_2L)_o](M^{2+})_v} \quad (6)$$

Порядок извлечения катионов металлов для обоих типов краун-эфиров — 18K6 и 15K5 — следующий: $Ca^{2+} > Sr^{2+} > Ba^{2+} \gg Mg^{2+}$. Ионы щелочных металлов и Mg^{2+} извлекаются лишь в незначительной степени. Особенно высока константа экстракции для краун-эфира типа 18K6 с *n*-нитрофенольным хромофором (32). В отличие от экстракции ионов щелочных металлов однопротонными краун-эфирами 32 при спектрофотометриче-

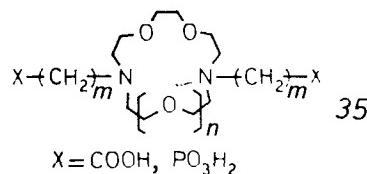
ских концентрациях может количественно извлекать Ca^{2+} в 1,2-дихлороэтан при $\text{pH} \geq 10$. Как видно из данных табл. 5, константы диссоциации 32 намного выше, чем 33 или 34. Константы диссоциации $K_{\text{H}_4\text{L}}$ и $K_{\text{H}_3\text{L}}$ соответствуют диссоциации двух протонов фенольных групп, а константа $K_{\text{H}_2\text{L}}$ — диссоциации протона аммонийной группы. Таким образом, в водных растворах краун-эфирные красители 32—34, а также 30 и 31 существуют в цвиттер-ионной форме фенолята аммония, а в 1,2-дихлороэтане они имеют нейтральную структуру аминофенола.

При помощи 32 проведено экстракционно-фотометрическое определение Ca^{2+} в плазме крови. Пробу плазмы объемом 0,1 мл депротеинизировали добавлением 1 мл трихлороуксусной кислоты (0,33 М), затем отбирали аликвотную пробу объемом 0,5 мл верхнего слоя и разбавляли до объема 10 мл тетраметиламмонийборатным буфером ($\text{pH } 10,25$). Раствор встряхивали с 10 мл раствора 32 ($2,5 \cdot 10^{-4}$ М) в 1,2-дихлороэтане. Поглощение органической фазы измеряли при длине волн 406 нм. Калибровочная кривая линейна в интервале концентраций Ca^{2+} 0—0,8 млн^{-1} . Методика позволяет легко определять концентрацию Ca^{2+} на уровне 0,1 млн^{-1} . Используя 34, можно определить концентрации Ca^{2+} ниже 300 млрд^{-1} . Мольный коэффициент экстинкции комплекса кальция равен 81 000, т. е. является наибольшим среди известных в анализе Ca^{2+} . Относительно широты применения и удобства подобного метода определения кальция следует отметить, что данный тип краун-эфира (используемый в экстракционной фотометрии), по-видимому, не обладает какими-либо преимуществами по сравнению с обычными металлохромными хелатирующими реагентами, такими, как «кальмагит» [1-(1-гидрокси-4-метил-2-фенилазо)-2-нафтол-4-сульфоновая кислота], хлороfosфоназо-III [2,7-бис-(4-хлор-2-фосфонофенилазо)хромотроповая кислота] и эриохром черный Т [1-(1-гидрокси-2-нафтилазо)-6-нитро-2-нафтол-4-сульфоновая кислота], при помощи которых можно определять в водной среде Ca^{2+} в концентрациях порядка млн^{-1} — млрд^{-1} .

Экстракция ионов других двухвалентных металлов подробно не изучалась, хотя при помощи 32 экстрагируются Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Pb^{2+} , что приводит к ошибкам в определении Ca^{2+} . Этого можно избежать при использовании в качестве маскирующего агента нитрилотриуксусной кислоты [26]. В гомогенных растворах константы комплексообразования с участием 32 еще не определены, хотя предположительно комплексы ионов щелочноземельных металлов менее устойчивы, чем комплексы ионов других двухвалентных металлов. Можно ожидать, что наличие в 32 и других родственных реагентах (33, 34) краун-эфирной структуры должно снизить разницу в устойчи-

вости комплексов двух семейств ионов. С обычными хелатообразующими агентами ионы переходных и родственных тяжелых металлов, как правило, образуют более прочные комплексы, чем ионы щелочноземельных металлов. Действительно, эти предположения оправдались при изучении комплексообразования с участием описанных Такаги, Тазаки, Уэно и сотр. [27, 28] «краун-комплексонов» (35, H₂L).

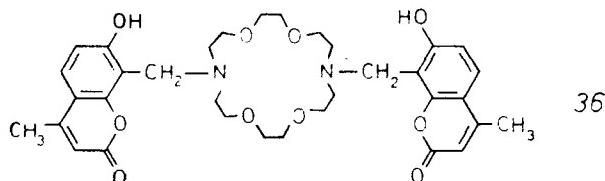
Константы комплексообразования 35 с некоторыми ионами щелочноземельных и двухвалентных переходных металлов довольно близки.



В частности, соединение 35 ($X = \text{COOH}$, $m = 1$, $n = 2$) образует с Co^{2+} , Ni^{2+} , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} и Zn^{2+} почти одинаково устойчивые комплексы [28]. Следует отметить, что исследование кристаллической структуры комплекса Cu^{2+} с данным лигандром указывает на *транс*-координацию двумя ацетатными группами иона меди, находящегося в деформированном макроцикле диазакраун-эфира [29]. Учитывая этот факт, а также соответствие размера иона Ca^{2+} и полости краун-эфира, можно предположить, что в комплексах лигандов 32—34 с Ca^{2+} два фенолят-аниона с аксиальных направлений координируют ион металла, находящийся в полости краун-эфира, дополняя таким образом электронейтральную липофильную оболочку сильно-гидрофильного иона кальция. Немногие из синтетических реагентов с заметной селективностью извлекают ион кальция из смесей ионов двухвалентных металлов, включающих как переходные, так и расположенные за ними металлы. В этом отношении следует надеяться, что краун-эфирные красители типа 30—34 смогут найти применение при исследовании таких биохимических процессов, как перенос ионов щелочноземельных металлов через липофильный барьер (клеточные мембранны). С этой же целью для щелочных металлов можно использовать однопротонные краун-эфирные реагенты, рассматривавшиеся в предыдущих разделах. Легко показать, что эти реагенты осуществляют противоток ионов щелочноземельных (или щелочных) металлов и протонов через липофильные мембранны (жидкие мембранны).

Флуоресцирующий вариант реагентов типа 30—34 можно легко получить реакцией Манниха диазакраун-эфиров с 4-метилумбеллифероном. Соединение 36 экстрагирует ионы металлов аналогично 32, но константы экстракции ниже на 2—2,6

логарифмической единицы из-за более низких констант кислотности. В принципе флуориметрия может быть более чувствительна, чем абсорбционная фотометрия. Однако вследствие низких величин констант экстракции для эффективного извлечения металла необходимо проводить экстракцию из более щелочных растворов. При практическом определении щелочноземельных металлов это компенсирует более высокую чувствительность флуориметрического метода [15, 18].



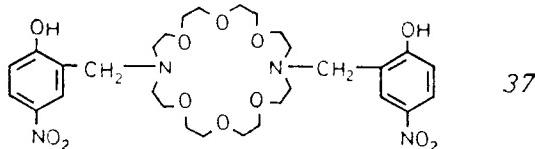
Двухпротонные краун-эфиры можно получить также и из DA24K8. В соединении 37 внутренняя полость намного больше, и оно селективно экстрагирует ион Ba^{2+} в 1,2-дихлороэтан (табл. 7) [18]. Насколько нам известно, соединение 37 является-

Таблица 7. Константы экстракции комплексов 37 (H_2L) с ионами щелочноземельных металлов^a

Ион металла	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
$\text{p}K_{\text{ex(ML)}}$	$\gg 18$	17,7	17,0	14,3

^a Система вода — 1,2-дихлороэтан, 25 °С.

ся первым селективным к иону Ba^{2+} фотометрическим реагентом, позволяющим определять его в концентрациях порядка млн^{-1} . Учитывая размер макроцикла, данное соединение должно представлять интерес для извлечения и концентрирования Ra^{2+} .

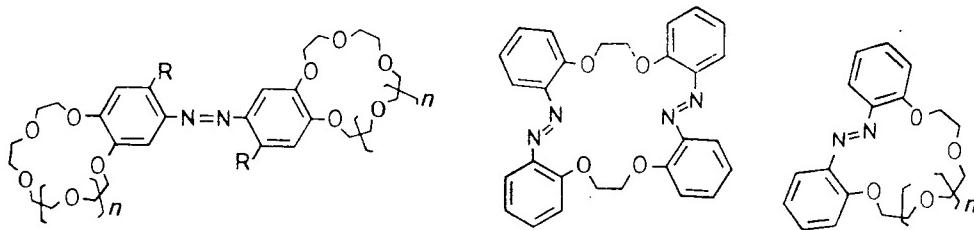


4. Незаряженные нейтральные краун-эфиры и родственные красители

Синкай, Манабе и сотр. [30] синтезировали и исследовали разнообразные краун-эфиры, полученные соединением двух бензокраун-эфиров азо-связью (38). Таким образом получаются

производные азобензола, которые при фотооблучении обратимо изомеризуются из термодинамически устойчивых *транс*-форм в *цикло*-формы. Эти два изомера обладают различными селективностями по отношению к ионам металлов, что объясняется наличием или отсутствием внутримолекулярной кооперации двух краун-эфирных циклов. Однако, как и следовало ожидать, изменения в спектре, вызванные комплексообразованием с ионом металла, незначительны, и поэтому этот тип краун-эфиров и родственных им бициклических краун-эфиров [32, 37] подробно обсуждаться здесь не будет.

Такаги, Уэно и сотр. [18, 33] описали другой тип азобензол-содержащих краун-эфиров, в которых азо-связь является частью краун-эфирного макроцикла (39, 40). При взаимодействии *транс*-изомеров с избытком ионов щелочных и щелочноземельных металлов в ацетонитриле наблюдается заметная металлохромия. Однако она недостаточна, чтобы эти соединения можно было использовать как фотометрические реагенты для анализа металлов. Совсем недавно были успешно синтезированы и изучены азобензофаны, содержащие олигооксиэтиленовый мостик, соединяющий положения 4 и 4' (в отличие от 2- и 2'-положений в соединениях 39 и 40) [34].



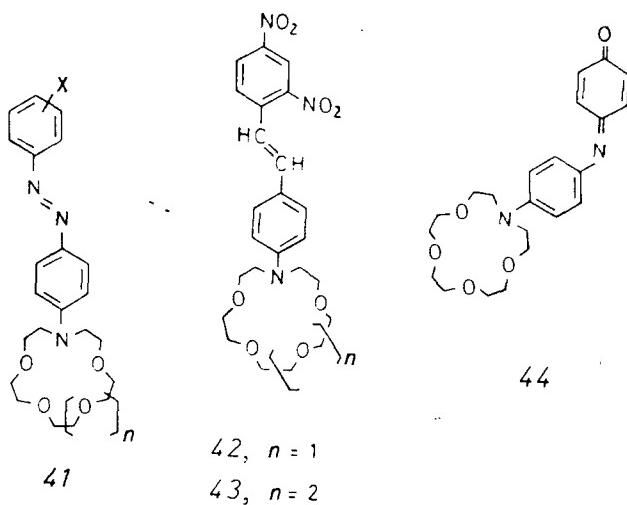
38

39

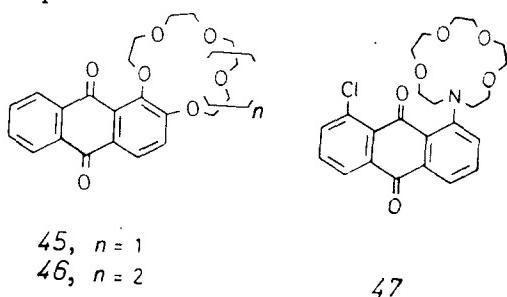
40

Наиболее интересные хромогенные краун-эфиры описаны Диксом и Фёгтле [35—37]. Синтезировано около 40—50 краун-эфирных красителей различной структуры, типичные представлены структурными формулами 41—50. Основным принципом синтеза является такое присоединение краун-эфиров с различной ионной селективностью к молекуле красителя, чтобы при комплексообразовании с ионами щелочных и щелочноземельных металлов происходило изменение цвета. Таким образом, основная идея построения молекулы совпадает с принципом, самостоятельно разработанным Такаги и сотр. [4]. Однако для Дикса и Фёгтле основной интерес представляли нейтральные незаряженные краун-эфирные красители, поэтому особое внимание в их исследовании было удалено хромофорам, не имеющим протонов, способных к диссоциации.

Красители 41—50 содержат в молекуле электронодонорные и акцепторные центры, поэтому перенос заряда от донора к



акцептору при электронном возбуждении вызывает сильное поглощение видимого света. При взаимодействии ионов металла с молекулой красителя, препятствующем переносу заряда (стабилизирующем положительный заряд на донорном центре), наблюдается гипсохромный сдвиг полосы поглощения, связанный с переносом заряда. Напротив, взаимодействие, способствующее переносу заряда (стабилизация заряда на акцепторном центре), приводит к батохромному сдвигу указанной полосы. В красителях 41–44 аминный атом азота, являющийся составной частью краун-эфирного цикла, одновременно в качестве электронодонорного центра является частью хромофорной группы красителя. В красителях 45 и 46 такое же положение зани-



мают два ароматических эфирных атома кислорода. Таким образом, в этих краун-эфирных красителях взаимодействие с катионами металлов ведет к локализации электронного заряда на краун-эфирной части молекулы, что приводит к гипсохромному сдвигу полосы поглощения, обусловленной переносом заряда, проявляющейся в качестве самой длинноволновой полосы поглощения этих соединений. Напротив, в случае красителей 48–50 катионы металлов взаимодействуют с акцепторной ча-

стью красителей (карбонильный атом кислорода), что приводит к батохромному сдвигу полосы поглощения, обусловленной переносом заряда (структуры 51 и 52). Изменения в спектрах иллюстрируются рис. 4 и 5.

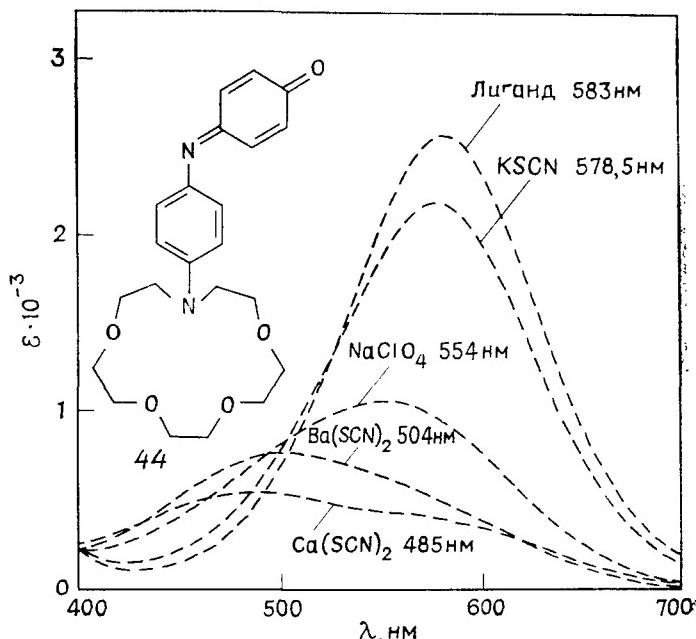


Рис. 4. Влияние солей металлов на спектры поглощения 44 в ацетонитриле [37].

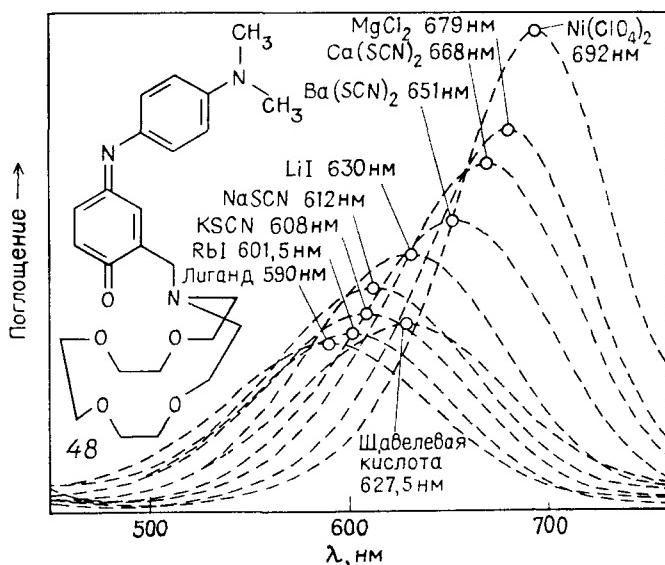
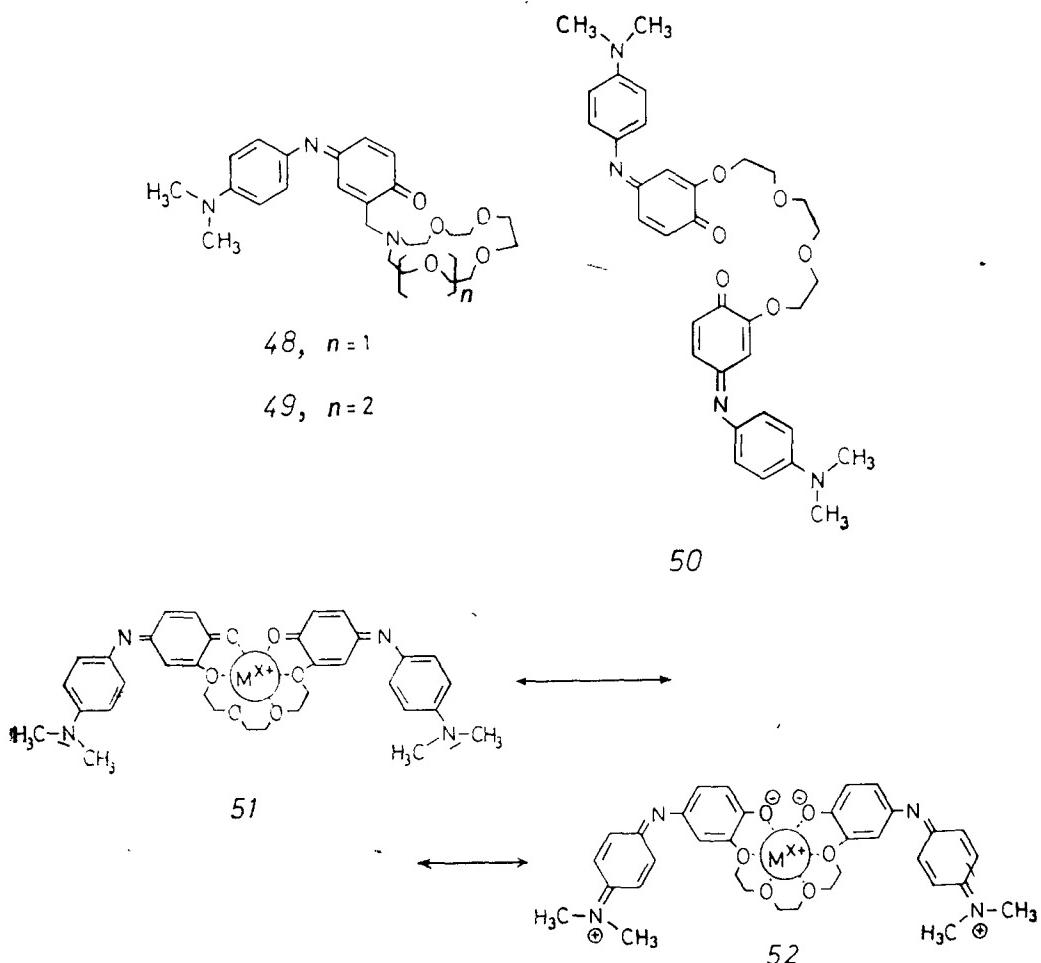


Рис. 5. Влияние солей металлов на спектры поглощения 48 в ацетонитриле [37].

Некоторые типичные спектральные характеристики приведены в табл. 8 [36, 37]. Краситель 47 обладает удивительным свойством: с катионом металла могут одновременно взаимодействовать

ствовать как донорный, так и акцепторный центры хромофора. В спектре этого красителя имеются два максимума (или пле-ча) поглощения, закономерно сдвигающихся при добавлении растворов солей металлов в ацетонитриле. Длинноволновое поглощение (λ_1) соответствует полосе, обусловленной переносом заряда с участием аминного атома азота. Коротковолновое поглощение соответствует бензоидной полосе (λ_2) [37].



Величина сдвига полосы поглощения определяется, во-пер-вых, соответствием размеров полости краун-эфира и иона ме-талла, во-вторых, поверхностью плотностью заряда на катионе металла и, в-третьих, природой растворителя. Первый фактор иллюстрируется в табл. 8 соединением 43. Среди ионов щелоч-ных металлов только ион K^+ , а среди ионов щелочноземельных металлов только ион Ba^{2+} вызывают сдвиги полосы поглощения, превышающие 100 нм как в метаноле, так и в ацетонитриле. Второй фактор демонстрируется поведением красителей 47 и 49

Таблица 8. Длины волн максимумов поглощения (нм) краун-эфирных красителей и влияние на них солей металлов^a

Соль металла	43	43 ^b	45	47		49	49 ^c
				λ_1 ^Г	λ_2 ^Г		
Нет	477	— ^д	373	493	~317, плечо	598	628
LiI	472(−5) ^e	−(0)	—	~430(−63), плечо	342(+25), плечо	633,5(+35,5)	628(0)
LiSCN	—	—	361(−12)	—	—	—	—
NaClO ₄	463,5(−13,5)	−(−5)	361(−12)	—	—	608,5(+10,5)	632(+4)
LiClO ₄	—	—	—	—	—	—	—
NaSCN	464(−13)	−(−7)	361(−12)	438(−55)	~330(+13), плечо	608(+10)	—
KSCN	382(−95)	−(−99,5)	368(−5)	487(−6)	~320(+3), плечо	598,5(+0,5)	634(+6)
RbI	468(−9)	−(−6)	371(−2)	—	—	598,5(+0,5)	633(+5)
MgCl ₂	—	—	—	~480(−13)	344(+27)	681(+83)	629(+1)
Ca(SCN) ₂ ·4H ₂ O	381(−96)	−(21,5)	~345(−28), плечо	~412(−81), плечо	349(+32)	676(+78)	667,5(+39,5) ^ж
Ba(SCN) ₂ ·2H ₂ O	371(−106)	−(−99)	350(−23)	~415(−78), плечо	344(+27)	645(+47)	664,5(+36,5)

^a Концентрации красителей 10^{-4} — 10^{-5} М в ацетонитриле, мольное отношение металлов:краситель > 100.^b В метаноле; отношение металлов:краситель > 10.^c В системе метанол — вода (1 : 1) в присутствии $1,5 \cdot 10^{-2}$ М триэтиламина.^Г В зависимости от условий или максимум поглощения, или плечо.^д Прочерк означает, что данные отсутствуют.^e Цифры в скобках обозначают сдвиг максимума поглощения комплекса по сравнению со свободным красителем (нм), знак минус означает гипсохромный сдвиг, знак плюс — батохромный сдвиг.^ж CaCl₂ вместо Ca(SCN)₂·4H₂O.

в ацетонитриле. Из всех щелочных металлов наибольший сдвиг вызывает ион Li^+ . Более того, сравнение щелочных и щелочноземельных металлов показывает, что последние вызывают гораздо более сильные сдвиги полос поглощения. В этой связи нужно отметить, что тот же эффект, хотя и в гораздо меньшей степени, проявляется при экстракции ионов щелочных и щелочноземельных металлов протон-диссоциирующими краун-эфирами. Это частично отражают приведенные в табл. 4 данные по максимумам поглощения комплексов NaL и KL . В общем в случае фенольных краун-эфирных красителей наблюдается следующий порядок изменения величины сдвига максимума поглощения в длинноволновую область: $\text{Rb}^+ = \text{K}^+ > > \text{Na}^+ > \text{Li}^+ (\gg \text{H}^+)$ и $\text{Ba}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$. Третий фактор иллюстрируется увеличением селективности 43 при переходе от ацетонитрила к метанолу [наблюдается уменьшение величины сдвига в метаноле, особенно для $\text{Ca}(\text{SCN})_2$]. Однако следует отметить, что для красителей 49 также наблюдается значительное уменьшение величины сдвига при переходе от ацетонитрила к водному метанолу: в ацетонитриле максимальный сдвиг составляет 83 нм, а в водном метаноле — лишь 39,5 нм.

Большие зависящие от природы иона сдвиги максимумов полос поглощения, наблюдающиеся в спектрах этих соединений, предполагают возможность их использования для фотометрического определения некоторых ионов щелочных и щелочноземельных металлов в органических растворителях аналогично методике, основанной на применении краун-эфирного красителя 24. К сожалению, спектры красителей 41—50 были изучены лишь в присутствии избытка солей металлов, а их поведение в присутствии малых концентраций солей металлов не изучалось. Для практического применения большое значение имеет правильный выбор растворителя, поскольку для большинства этих красителей следует ожидать значительную сольватохромию. Следует подчеркнуть, что длина волны максимума поглощения красителя 49 при переходе от ацетонитрила к водному метанолу сдвигается от 598 до 628 нм (табл. 8). Следует также тщательно изучить влияние анионной компоненты соли, а также добавок кислот и оснований.

5. Заключение

Краун-эфирные красители как хромогенные реагенты для определения ионов щелочных и щелочноземельных металлов все еще находятся на ранней стадии разработки. Однако основная идея построения молекул подобных реагентов к настоящему времени полностью реализована в синтезе большого числа самых разнообразных нейтральных и протон-диссоциирующих

краун-эфирных красителей. Некоторые из них пригодны для практического определения Na^+ и K^+ методом экстракционной фотометрии. Метод молекулярной абсорбционной фотометрии особенно подходит для автоматического непрерывного анализа из-за простоты методики и стабильности результатов. Однако использование хромогенных краун-эфирных реагентов может не ограничиваться столь простым анализом. Подобно кислотно-основным индикаторам, используемым для определения и непрерывного слежения за кислотностью водных и даже некоторых органических растворов, металлохромные индикаторы, основанные на краун-эфирах, можно использовать с аналогичными целями в отношении ионов щелочных и щелочноземельных металлов. Подобные индикаторы можно также применять как фотометрические «зонды» в биохимических исследованиях, например при изучении переноса ионов щелочных и щелочноземельных металлов в клеточных мембранах. Однако современное состояние рассматриваемой области еще весьма далеко от этой цели, и дальнейшие исследования в этой области должны быть несомненно плодотворными и многообещающими.

Литература

1. Sandell F. B., *Colorimetric Determination of Traces of Metals*, New York — London, Interscience, 1959.
2. Cheng K. L., Ueno K., Imamura T., *Handbook of Organic Analytical Reagents*, Boca Raton, CRC Press, 1982.
3. Pedersen C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7017 (1967).
4. Takagi M. et al., *Anal. Lett.*, **10**, 1115 (1977).
5. Nakamura H. et al., *Talanta*, **26**, 921 (1979).
6. Nakamura H. et al., *Anal. Chem.*, **52**, 1668 (1980).
7. Lamb J. D. et al., in: *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Melson R. M. (ed.), p. 145, New York, Plenum Press, 1979.
8. Dalley N. K., in: *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Izatt R. M., Christensen J. J. (eds.), p. 207, New York, Academic Press, 1978.
9. Mallinson P. R., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1818.
10. Ishizu K. et al., *Chem. Lett.*, **1978**, 227.
11. Pacey G. E., Bubnis B. P., *Anal. Lett.*, **13**, 1085 (1980).
12. Pacey G. E. et al., *Analyst*, **106**, 636 (1981).
13. Yamashita T. et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1550 (1980).
14. Nakamura H. et al., *Chem. Lett.*, **1981**, 1305.
15. Nishida H. et al., *Chem. Lett.*, **1982**, 1853.
16. Nakamura H. et al., *Bunseki Kagaku*, **31**, E 131 (1982).
17. Nakamura H. et al., *Anal. Chim. Acta*, **139**, 219 (1982).
18. Takagi M. et al., неопубликованные результаты.
19. Takagi M. et al., *Anal. Chim. Acta*, **126**, 185 (1981).
20. Sumiyoshi H. et al., *Talanta*, **24**, 763 (1977).
21. Kaneda T. et al., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4407 (1981).
22. Nakashima K. et al., *Chem. Lett.*, **1982**, 1781.
23. Nakashima K., Akiyama S., частное сообщение.
24. Shinkai S. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1967 (1982).
25. Nishida H. et al., *Mikrochim. Acta I*, **1981**, 281.
26. Shiga M. et al., *Bunseki Kagaku*, **32**, E293 (1983).

27. *Takagi M. et al.*, Chem. Lett., 1978, 1179.
28. *Tazaki M. et al.*, Chem. Lett., 1982, 571.
29. *Uechi T. et al.*, Acta Crystallogr., B38, 433 (1982).
30. *Shinkai S. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 104, 1960 (1982) и цитированная в этой статье литература.
31. *Shinkai S. et al.*, Chem. Lett., 1982, 499.
32. *Shinkai S. et al.*, Tetrahedron Lett., 20, 4569 (1979).
33. *Shiga M. et al.*, Chem. Lett., 1980, 1021.
34. *Shinkai S., Manabe O.*, J. Am. Chem. Soc., 105, 1851 (1983).
35. *Dix J. P., Vögtle F.*, Angew. Chem., 90, 893 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 17, 857 (1978).
36. *Dix J. P., Vögtle F.*, Chem. Ber., 113, 457 (1980).
37. *Dix J. P., Vögtle F.*, ibid., 114, 638 (1981).

Фотоуправление транспортом и экстракцией ионов при помощи краун-эфиров с фоточувствительными функциональными группами

Сейдзи Синкай, Осаму Манабе

*Seiji Shinkai, Osamu Manabe, Department of Industrial Chemistry, Faculty of
Engineering, Nagasaki, University, Nagasaki 852, Japan*

1. Введение

Фоточувствительные системы повсеместно встречаются в природе; типичными примерами являются фотосинтез, зрение, фототропизм и фототаксис. В этих системах свет служит спусковым механизмом, приводящим в действие последующие жизненные процессы. Мы заинтересовались приложением этих явлений к системам, являющимся аналогами биологических. Для имитации основных функций подобных фоточувствительных систем молекула должна быть снабжена фотоантенной для захвата фотона, а также функциональной группой, вызывающей последующие изменения. Макроциклические соединения привлекают внимание в качестве упрощенных аналогов ферментных систем. Мы полагаем, что фотоуправление макроциклическими лигандами, а также ферментами [1—3] может явиться новой областью химии.

В качестве функциональной группы мы выбрали остаток краун-эфира, поскольку он способен ассоциировать с нейтральными и заряженными частицами и его конформации легко изменяются благодаря гибкости макроциклического полиэфира. Другими словами, следует ожидать, что при изменении конформаций краун-эфирного цикла будут меняться ионная селективность и прочность связывания ионов.

В искусственных фоточувствительных системах кандидатами на роль фотоантенны являются соединения, подверженные фотоиндуцированным структурным изменениям. На рис. 1 приведены хромофоры, способные служить фотоантенны. Необходимыми свойствами хорошей фотоантенны являются следующие: высокий квантовый выход, высокая степень обратимости и значительные изменения структуры под действием облучения. Ранее в качестве фотоантенны часто использовались группы, способные к таким фотохимическим реакциям, как *транс*—*цик*-изомеризация азобензола (рис. 1, *a*), равновесие спиропираны—мероцианины (рис. 1, *г*) и димеризация антрацена (рис. 1, *е*).

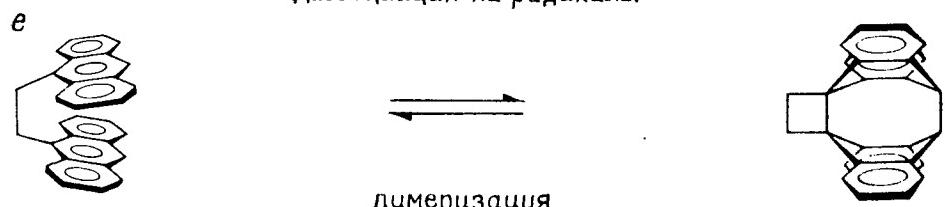
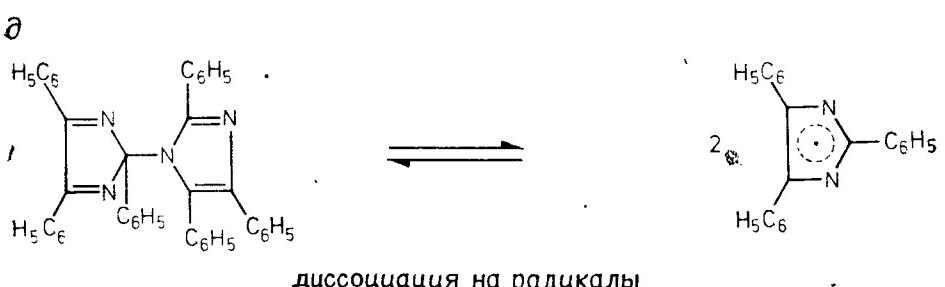
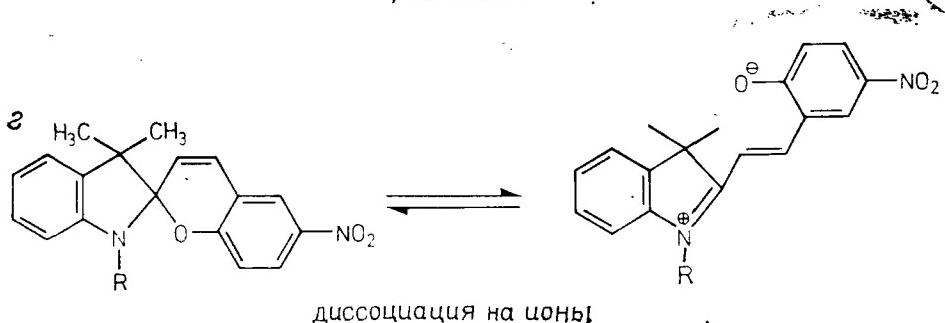
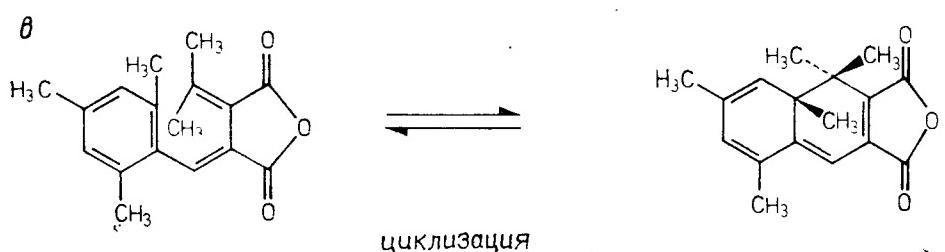
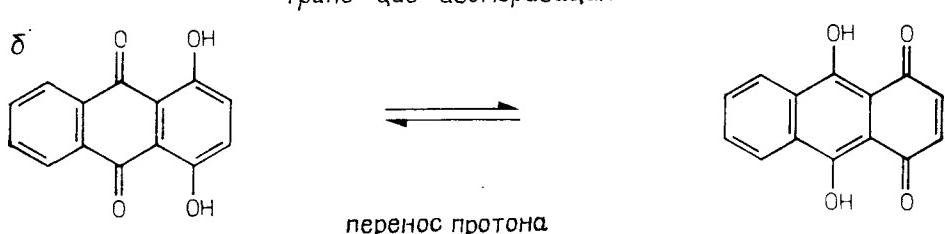
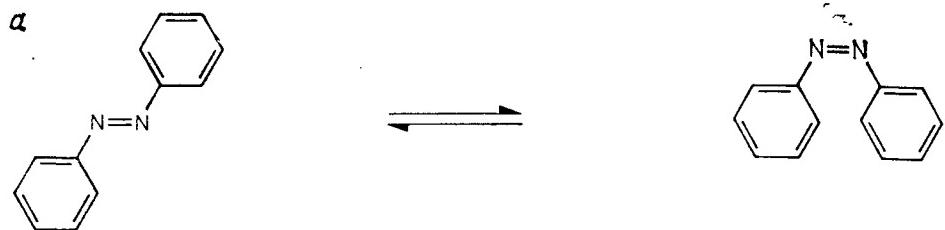


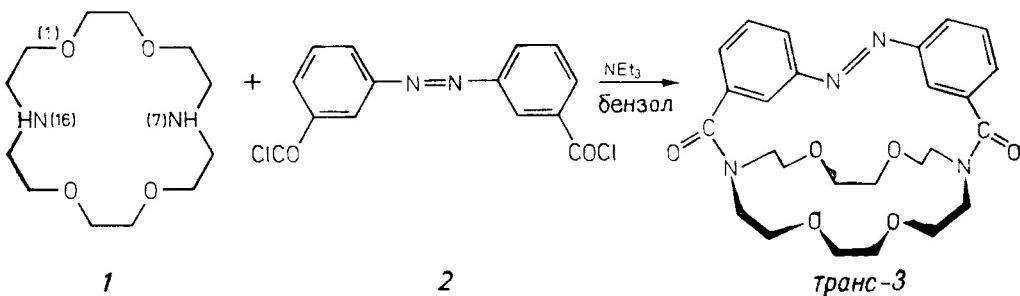
Рис. 1. Хромофорные группы, которые можно использовать в качестве фотоприемников.

Конечная задача состоит в передаче фотоиндуцированных структурных изменений, вызванных в хромофоре, краун-эфиру. Наиболее целесообразный метод — связывание краун-эфира с хромофором ковалентной связью. И действительно, большинство из применявшихся до настоящего времени искусственных фоточувствительных систем основано на этом принципе. Однако использование в качестве естественных преобразователей действия света вторичных валентных сил, ионного потока, конформационных изменений полипептидов и других явлений также может представлять интерес.

2. Классификация фоточувствительных краун-эфиров

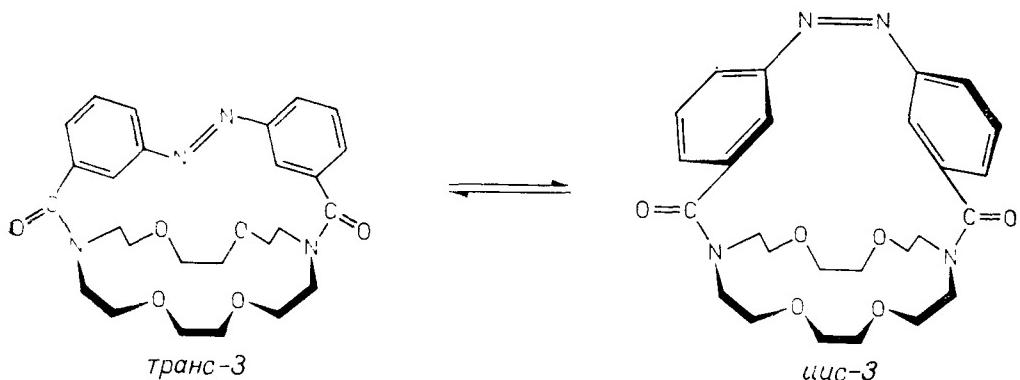
2.1. «Накрытые» краун-эфиры

Самым непосредственным и быстрым методом передачи фотоиндуцированных изменений конфигурации хромофорной группы краун-эфирному фрагменту является встраивание «хромофорного мостика» в цикл краун-эфира. Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что расстояние между N (7) и N (16) в молекуле диазакраун-эфира 1 почти равно расстоянию между двумя карбонильными группами 3,3'-бис(хлорокарбонил)азобензола (2). Таким образом, при помощи метода высокого разбавления из 1 и 2 был синтезирован первый фоточувствительный краун-эфир 3 с выходом 23% [4]. При использовании вместо 3,3'-изомера 4,4'-бис(хлорокарбонил)азобензола продуктами реакции были или полимеры (например, 11—13), или цилиндрические ионофоры (см. разд. 2.3).



Предполагаемые изменения конформации краун-эфирного фрагмента соединения 3 при *цис*—*транс*-изомеризации азобензольной «крышки» изучались при помощи молекулярных моделей. Эти исследования показали, что азобензольный фрагмент *транс*-изомера 3 расположен вертикально над плоскостью краун-эфирного цикла, а в *цис*-изомере 3 он почти параллелен этой плоскости. Подобная структура была подтверждена позднее рентгеноструктурным анализом [5]. Изучение молекуляр-

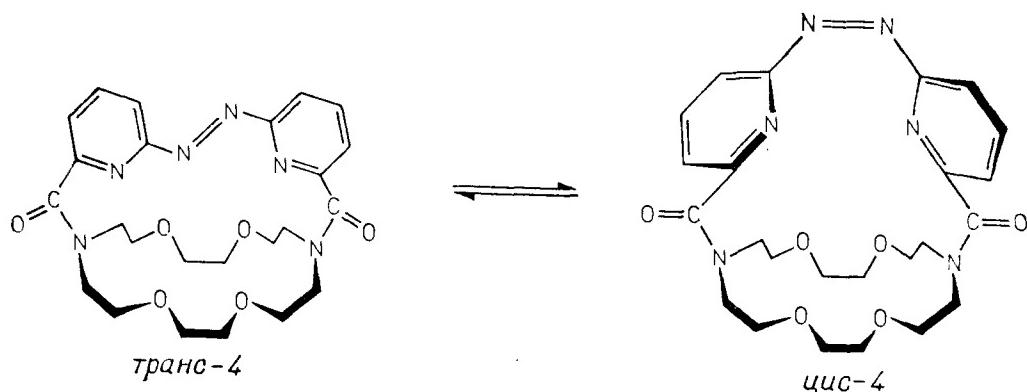
ных моделей также позволяет предположить, что в *транс*-3 атом водорода в *ортоположении* к азо-связи частично проникает в плоскость краун-эфирного цикла. Это, по-видимому, должно препятствовать прочному связыванию катионов щелочных металлов.



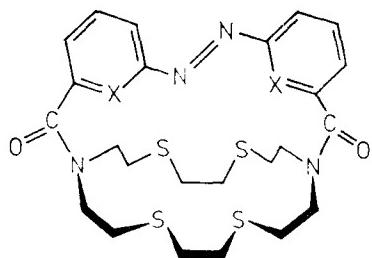
При УФ-облучении интенсивность полосы поглощения *транс*-3 быстро уменьшается и становится постоянным при соотношении *транс*/*цис*, равном 40/60. Изучение экстракции солей щелочных металлов и метилового оранжевого из воды в бензол показывает, что, во-первых, для *транс*-3 наблюдается следующий порядок извлечения: $K^+ > Na^+ > Li^+ > Rb^+$, Cs^+ , а для *цис*-3 — следующий: $K^+ > Na^+ > Rb^+ > Li^+$, Cs^+ . Во-вторых, большие катионы щелочных металлов, такие, как Rb^+ и Cs^+ , плохо экстрагируются *транс*-3. В-третьих, *транс*-3 экстрагирует Li^+ , который не извлекается *цис*-изомером, в то время как *транс*-3 не извлекает Rb^+ , который экстрагируется *цис*-изомером. Наконец, в-четвертых, *транс*-3 лучше, чем *цис*-изомер, извлекает Na^+ , а для K^+ наблюдается обратная зависимость. Эти данные позволяют предположить, что краун-эфирный цикл *цис*-3 несколько расширяется за счет *транс*—*цис*-изомеризации азобензольной «крышки».

Наличие азо-связи позволяет осуществить координацию ионов тяжелых металлов, хотя обычно такая координация не очень прочна [6, 7]. В случае 2,2'-азопиридина можно ожидать, что комплексообразование с азо-связью будет стабилизировано атомами азота пиридина. Действительно, Синкай и сотр. [8] обнаружили, что *транс*-2,2'-азопиридин является гораздо лучшим лигандом, чем полученный фотоизомеризацией *цикло*-изомер. На основе изучения молекулярных моделей и данных рентгеноструктурного анализа [5, 8] можно предположить, что пиридиновые атомы азота в *транс*-4 направлены в сторону плоскости краун-эфира и координируют находящиеся в ней ионы металла, в то время как в *цикло*-4 из-за искажения конфи-

гурации это невозможно. Таким образом, приведенные реагенты могут служить примером фотоиндуцированного превращения краун — криптанд.



Исследование экстракции с использованием **4** показывает, что фотоизомеризация 2,2'-азопиридинового мостика мало влияет на экстракцию катионов щелочных металлов. И напротив, *транс*-изомер **4** экстрагирует значительные количества ионов тяжелых металлов (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и Hg^{2+}), в то время как фотоизомеризованный *цис*-изомер практически не экстрагирует ионы этих металлов [8]. Подобные различия не наблюдаются в случае *цис*- и *транс*-изомеров **3**. Таким образом, средство **4** к ионам тяжелых металлов определяется главным образом конфигурацией 2,2'-азопиридинового мостика. В дальнейшем Синкай и сотр. [9] синтезировали следующие «накрытые» (capped) тиакраун-эфиры **5** ($X=\text{CH}$) и **6** ($X=\text{N}$):



транс-5 ($X=\text{CH}$) и транс-6 ($X=\text{N}$)

Механизм термической *цис* — *транс*-изомеризации азобензола точно не установлен, реакция может идти или путем вращения вокруг связи $\text{N}=\text{N}$, или путем круговой инверсии одного из атомов азота (рис. 2) [10]. Разница между двумя механизмами заключается в том, что переходное состояние при вращении вокруг связи $\text{N}=\text{N}$ имеет дипольную природу и сопровождается значительным изменением объема.

В настоящее время предполагается, что термическая изомеризация «обычных» производных азобензола протекает по инверсионному механизму: так, например, можно считать, что отсутствие влияния растворителя или давления на скорость изомеризации свидетельствует против вращательного механизма [10—13]. Однако Уиттен и сотр. [10, 14] показали, что в случае азобензола с заместителями типа «тяни — толкай» (push — pull) (например, нитро и диметиламино), стабилизирующими биполярное переходное состояние при вращательном механизме, наблюдается значительный кинетический эф-

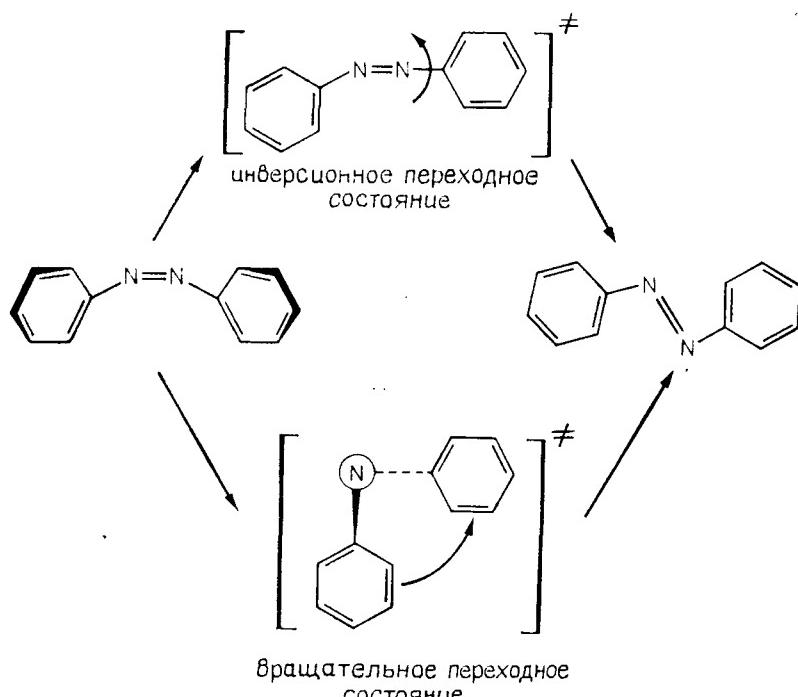
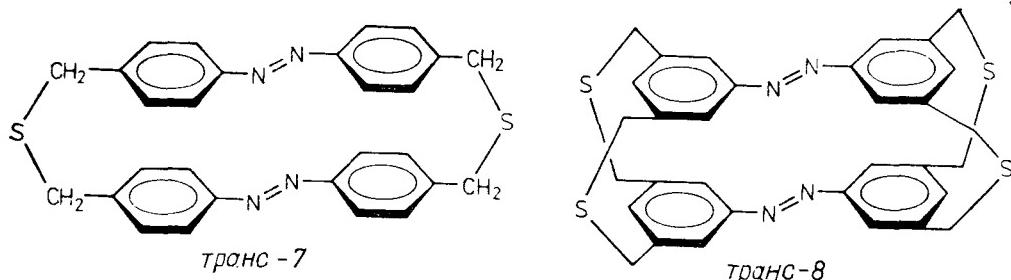


Рис. 2. Вращательный и инверсионный механизмы термической *цис*—*транс*-изомеризации *цис*-азобензола.

фект растворителя. Поскольку *цис*-3 содержит азобензольный фрагмент, ковалентно связанный с азакраун-эфирам, и вращение бензольных колец стерически затруднено, данная молекула позволяет получить «стандартные» термодинамические параметры инверсионного механизма [15]. Таким образом, было показано, что термическая изомеризация большинства *цис*-азобензолов проходит по инверсионному механизму, причем для параметров активации ΔH^\neq и ΔS^\neq , в том числе и для *цис*-3, достаточно хорошо соблюдаются компенсационный эффект. Изучение влияния давления также свидетельствует в пользу инверсионного механизма, поскольку для вращательного механизма ΔV^\neq слишком мало (приблизительно от —0,4 до

—0,7 мл/моль [16]. Интересно отметить, что для простых азобензолов наблюдаются небольшие отрицательные значения ΔV^\neq , и только *цис*-3 имеет небольшое положительное значение ΔV^\neq (2,0 мл/моль).

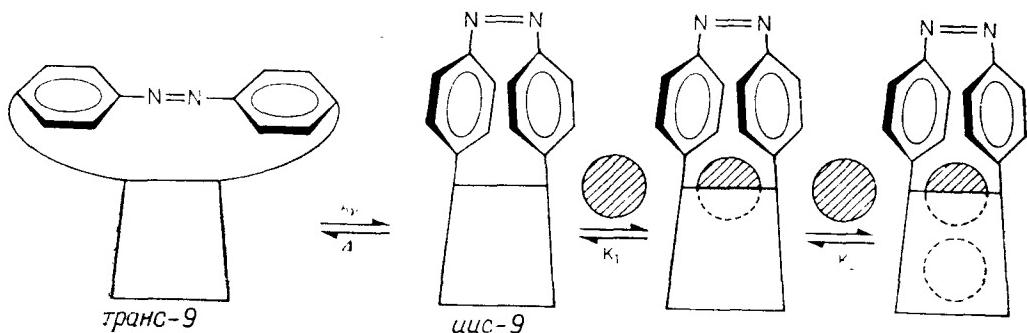
Это позволяет предположить, что в переходном состоянии инверсионного механизма краун-эфирный цикл расширяется, причем увеличение пустого объема, который не может быть заполнен молекулами растворителя, сравнимо с аналогичным увеличением объема для циклогексана. Таким образом, фотоиндуцированное изменение конфигурации, происходящее в азобензольном хромофоре, передается посредством ковалентной связи краун-эфирному кольцу в виде кинетической энергии. Рау и Люддеке [17] сообщили об аналогичном принципе различия механизмов термической изомеризации при помощи молекул азобензофанов, таких, как 7 и 8.



Синкай и сотр. [4] установили, что скорость термической изомеризации *цис*-3 падает в присутствии ионов калия и аммония. В переходном состоянии краун-эфирный цикл *цис*-3 должен расширяться [16], что приводит к временному ослаблению или нарушению взаимодействия краун-эфира со связанным катионом. Это потребует увеличения энергии активации процесса изомеризации. Возможно, что в случае 3 переходное состояние проявляет сродство к ионам и ионную селективность, весьма отличные от наблюдавших в основном состоянии.

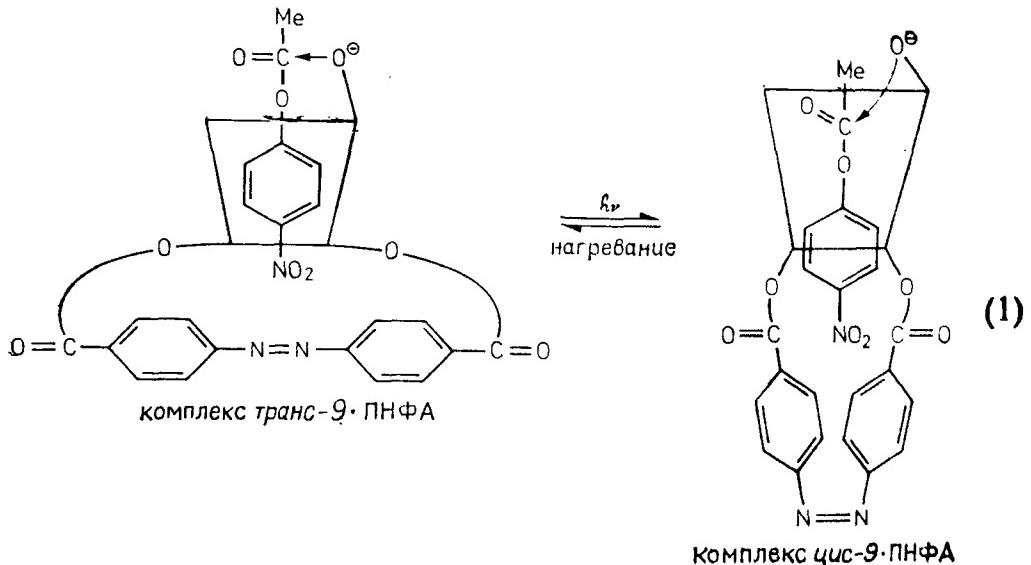
Циклодекстрин служит другим интересным примером молекулы-хозяина. Для управления комплексообразующей способностью β -циклодекстрина (β -ЦД) Уэно и сотр. [18] синтезировали «накрытый» азобензолом β -циклодекстрин (9). Они обнаружили, что в спектре поглощения в области, связанной с поглощением азобензола ($\pi-\pi^*$ -переход), до облучения наблюдается индуцированная полоса кругового дихроизма (355 нм), а после облучения появляется полоса в области $\pi-\pi^*$ -перехода азобензола (445 нм). Поскольку при добавлении большого избытка «гостей» обе полосы кругового дихроизма

исчезали, то по изменениям интенсивности этих полос можно было определить константы ассоциации.

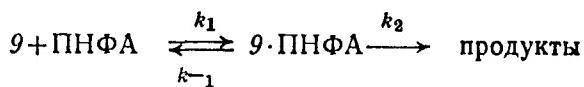


Изучение величин констант ассоциации показывает, что, во-первых, константы ассоциации *транс*-9 в целом ниже, чем для β -ЦД, а константы ассоциации *цис*-9 выше и, во-вторых, *цис*-9 проявляет тенденцию к связыванию двух молекул-гостей. Это позволяет объяснить слабую комплексообразующую способность *транс*-9 при помощи концепции «мелкого дна» (shallow floor), предложенной Эмертом и Бреслоу [19]. В то же время увеличение комплексообразующей способности *цис*-9 вызвано увеличением полости за счет «накрытия» *цис*-азобензолом. При добавлении ионных «гостей» спектр оптического кругового дихроизма 9 в некоторых случаях резко изменяется [20]. Образование нестехиометрических комплексов рассматривается как доказательство конформационного перехода циклодекстринового фрагмента, вызванного внешним связыванием «гостей».

Скорость гидролиза *n*-нитрофенилацетата (ПНФА), катализируемого 9, увеличивается при фотооблучении [21].



Кинетика реакции подчиняется уравнению Михаэлиса — Ментена:



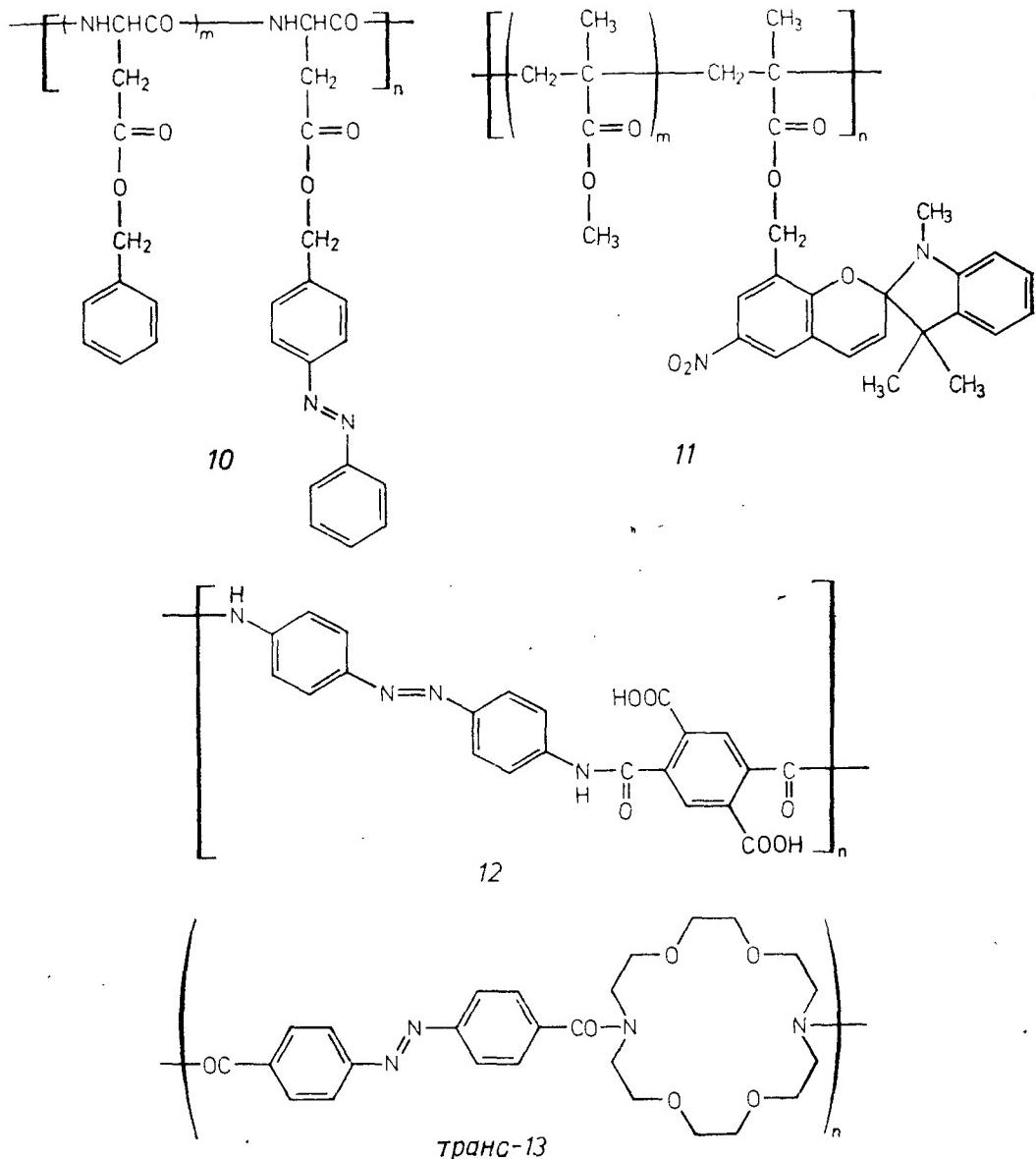
Константа скорости для *цис*-9 (k_2) меньше, чем для *транс*-изомера. Это указывает на то, что геометрия комплекса *цис*-9 с ПНФА неблагоприятна для удержания молекулы субстрата в выгодном для катализа положении. По-видимому, ПНФА слишком глубоко погружен в увеличенную полость *цис*-9, и это затрудняет атаку аллоксид-иона циклодекстринового фрагмента по карбонильной группе ПНФА. В то же время для *цис*-9 константа Михаэлиса $K_m = k_{-1}/k_1$ намного меньше, чем для *транс*-изомера, что свидетельствует о глубоком погружении субстрата в расширенную гидрофобную полость *цис*-9. Все это ведет к увеличению общей скорости гидролиза k_2/K_m в случае *цис*-9: она приблизительно в 5 раз выше, чем для *транс*-изомера.

2.2. Полимерные фоточувствительные краун-эфиры

С целью изучения действия фотобиологических преобразователей и конструирования аналогов фоторецепторов в ряде систем была сделана попытка фотоуправления конформациями синтетических полимеров. Основная идея управления конформациями цепей синтетических полимеров заключается в получении полимерной системы, содержащей хромофор, способный преобразовывать энергию света в изменение конформации полимерной цепи. Таким образом был синтезирован ряд полимеров, содержащих азобензольные или спиропирановые фрагменты (10—12) [22—26]. При помощи этих фоточувствительных полимеров удается осуществлять фотоуправление вязкостью раствора, величиной pH, менять полярность поверхности пленки и многое другое. Все эти явления вызваны фотоиндированными изменениями хромофорных групп.

Соединение подобных фоточувствительных синтетических полимеров с краун-эфирной группой может привести к новым фотофункциональным системам. Синкай и сотр. [14] синтезировали соединение 13 поликонденсацией 1 с 4,4'-бис(хлоркарбонил)азобензолом. Конформацию 13 можно вполне уверительно установить по данным о его вязкости. Собственная вязкость раствора *транс*-13 в *o*-дихлорбензole составляет 0,057 дL/g и при УФ-облучении падает до 0,047 дL/g [4]. Это означает, что образовавшийся в результате фотооблучения *цис*-азобензольный фрагмент изменяет конформацию полимера на более компактную. Для *транс*-13 наблюдается следующий порядок извлечения катионов щелочных металлов: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ >$

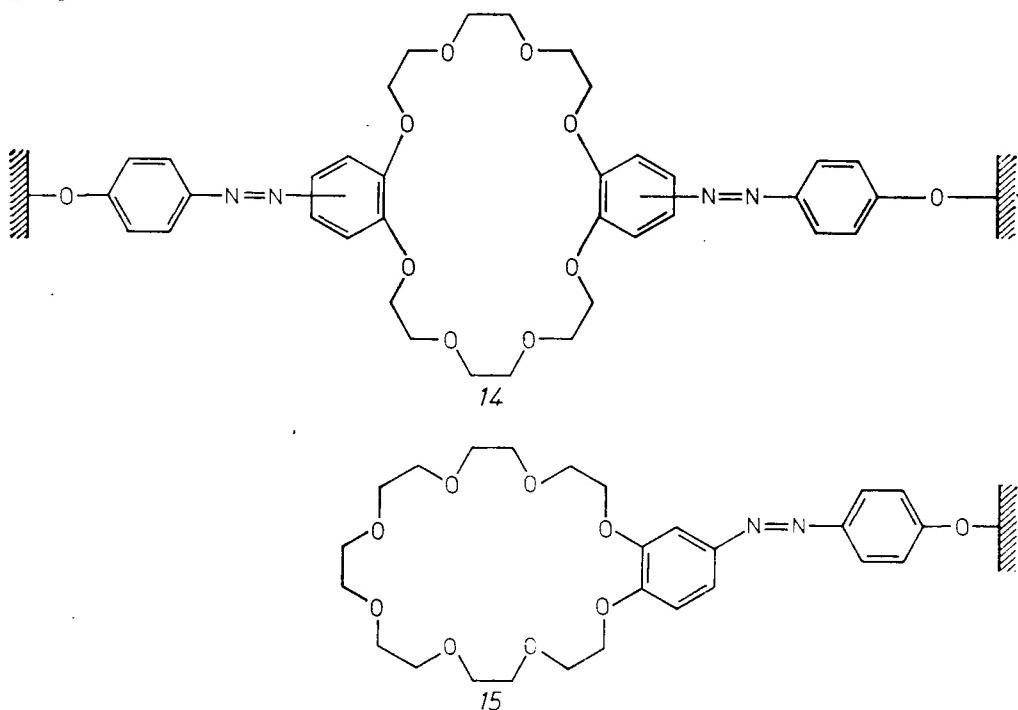
$>\text{Cs}^+ > \text{Li}^+ > \text{Rb}^+$. Это указывает на то, что *транс*-13 также принадлежит к классу полимеров, содержащих краун-эфирный фрагмент в основной цепи, поскольку полимеры, содержащие этот фрагмент в боковой цепи, обладают большим сродством к катионам щелочных металлов большого радиуса. Краун-



эфирные полимеры с краун-эфирными фрагментами в основной цепи проявляют также сродство к катионам, аналогичное мономерным соединениям [27—30]. Как и следовало ожидать, на экстрагирующую способность 13 влияет УФ-облучение; при фотооблучении степень извлечения K^+ несколько возрастает, а

степень извлечения Na^+ заметно падает. Установлено также, что *транс*-13 из смеси калиевых солей изомерных фталевых кислот предпочтительно извлекает среднюю соль фталевой кислоты, а при фотооблучении степень ее экстракции снижается [4].

В последние годы большое внимание привлекают полимеры с различными привитыми функциональными группами. В частности, иммобилизация краун-эфиров на полимерной подложке представляет собой одно из самых замечательных достижений, демонстрирующих полезность подобных полимеров. В фоточувствительных системах полимерную подложку можно использовать в качестве «точки опоры» при фотоиндуцировании изменений конформации краун-эфиров. В *транс*-азобензо-ле расстояние между 4- и 4'-положениями равно 9,0 Å, а в *цис*-изомере — 5,5 Å. При иммобилизации на полимерной подложке молекулы, содержащей краун-эфирный и азобензольный фрагменты, сжатие азобензольного фрагмента, которое вызвано фотоиндуцированной *транс*—*цис*-изомеризацией, компенсируется удлинением гибкого краун-эфирного фрагмента. Аналогично ведет себя 14, иммобилизованный в сшитом полистироле [31].



При смешивании в темноте 14 с раствором *n*-нитробензоата цезия в диметилформамиде концентрация Cs^+ в растворе резко падает и принимает равновесное значение через 20 мин. При

УФ-облучении этого раствора, вызывающем *транс*—*цис*-изомеризацию азобензольного фрагмента, концентрация Cs^+ в растворе постепенно увеличивается. В то же время в случае соединения 15, у которого лишь одна азофенольная группа связана с полимерной подложкой, подобная фоточувствительная ионная адсорбция не наблюдается [32]. Эти результаты подтверждают, что, как показано на рис. 3, фотоиндуцируемая *транс*—*цис*-изомеризация азобензольного фрагмента способна изменить конформацию краун-эфира на более вытянутую, обладающую меньшей комплексообразующей способностью по сравнению с конформацией «обычного» краун-эфира.

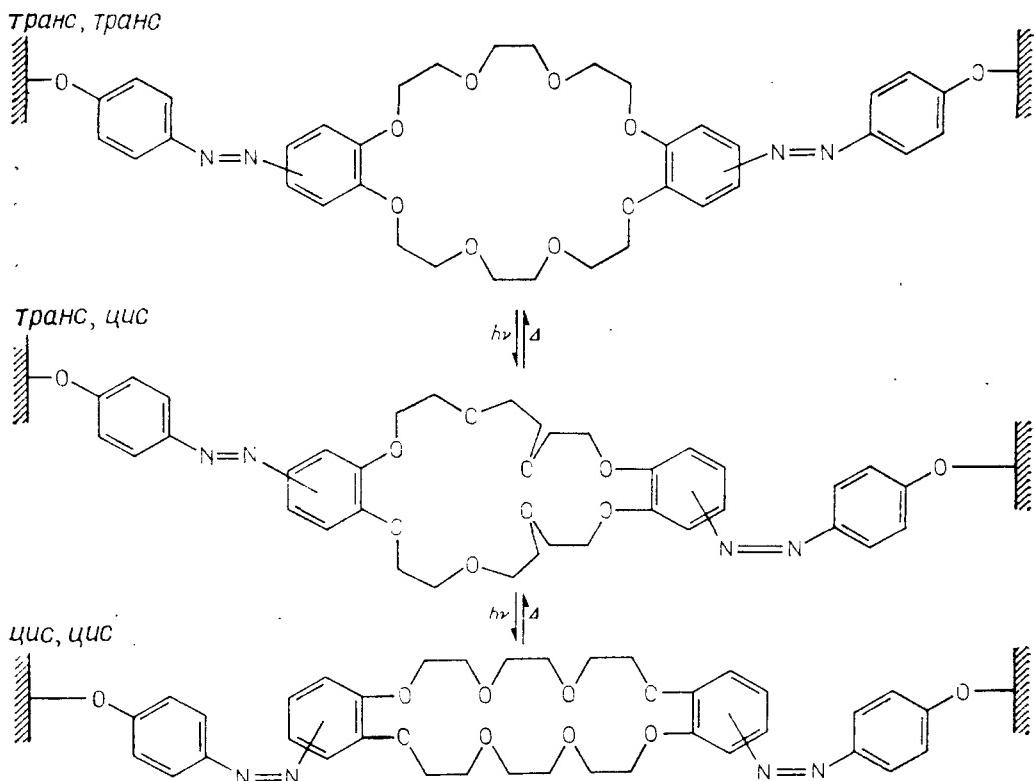
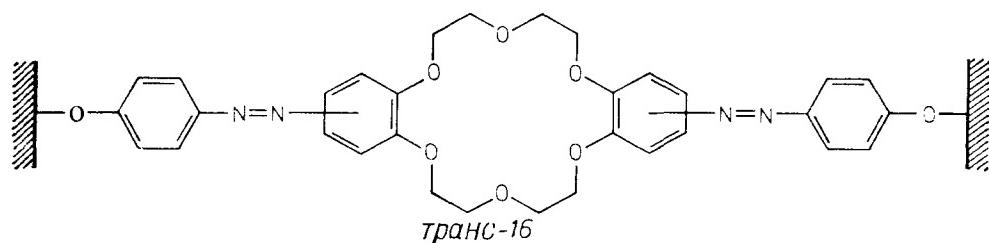


Рис. 3. Фотоизомеризация краун-эфира, присоединенного при помощи азобензольных групп к полимерной подложке.

При изучении скорости термической *цис*—*транс*-изомеризации, проходящей в частицах полимера, был обнаружен ряд поразительных фактов [31, 32]. Для 14, иммобилизованного на полистироле со степенью сшивки 3,2%, скорость ионной адсорбции на частицах полимера была практически равна скорости термической *цис*—*транс*-изомеризации азобензольного фрагмента. Однако скорость адсорбции в полистироле со степенью сшивки 9,0%, была гораздо ниже скорости изомеризации.

По-видимому, в случае полистирола с высокой степенью сшивки диффузия иона Cs^+ в полимерную матрицу является лимитирующим фактором. Интересно отметить, что скорость термической изомеризации в полистироле со степенью сшивки 9,0% на порядок выше, чем в полистироле со степенью сшивки 3,2%. Наиболее впечатляющее объяснение — это то, что более сильное фотоиндуцированное динамическое напряжение, существующее в полимере с большей степенью сшивки, способствует термической изомеризации, т. е. релаксации. Если все обстоит именно так, то мы имеем интересный пример превращения кинетической энергии в химическую.

Аналогичные явления наблюдались при адсорбции калия на иммобилизованных производных 18-краун-6 16 [32].

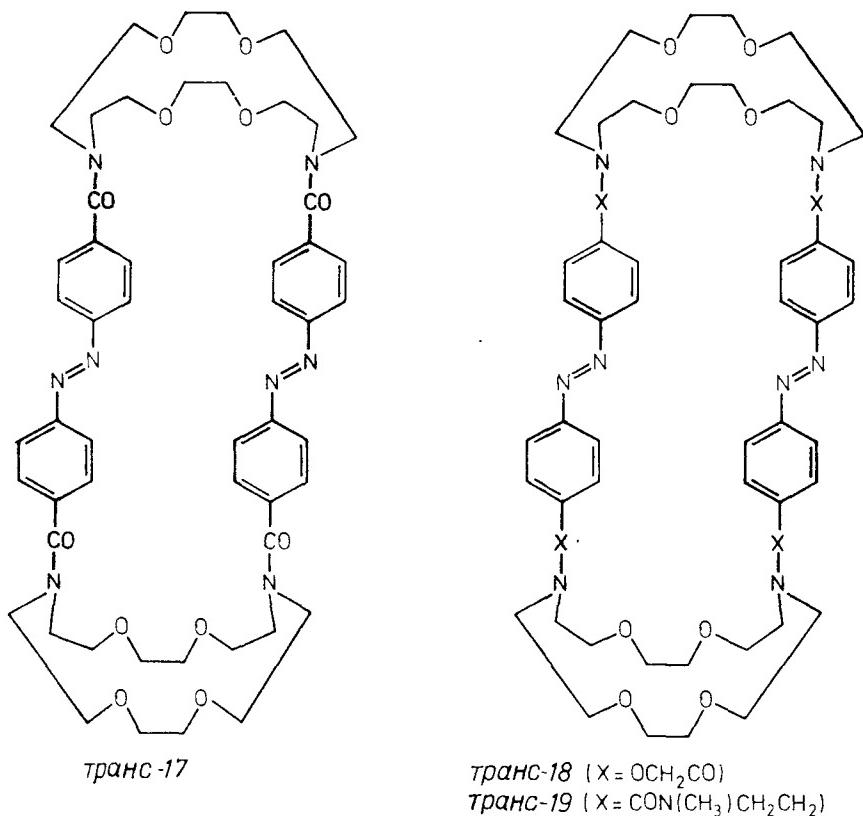


2.3. Цилиндрические ионофоры

Цилиндрический ионофор, в котором два макроциклических лиганда связаны двумя (или более) «колоннами», представляет собой интересный тип рецептора, способного связывать диаммониевые ионы и несколько ионов металлов. Поскольку сродство цилиндрических ионофоров к металлам определяется или длиной «колонн», или размером цикла лигандов, можно ожидать, что прочностью и селективностью комплексообразования можно будет управлять, меняя длину «колонн». Таким образом, ионофоры с азобензольными «колоннами» с учетом фотоиндуцируемой *транс*—*цис*-изомеризации азобензольных фрагментов могут выступать в качестве «эластичных» цилиндрических ионофоров.

Первый фоточувствительный цилиндрический ионофор, синтезированный Синкай и сотр. [33], показан формулой 17. Как упоминалось ранее, реакция 1 с 3,3'-бис(хлорокарбонил)азобензолом в условиях высокого разбавления приводит к образованию 3 (т. е. 1:1-аддукта), а в результате реакции 1 с 4,4'-бис(хлорокарбонил)азобензолом образуется 17 (т. е. 2:2-аддукт). Эта разница объясняется стерическим фактором, т. е. тем, что расстояние между N(7) и N(16) в 1 почти равно расстоянию между двумя карбонильными группами в 3,3'-изомере, но значительно меньше, чем то же расстояние в 4,4'-

изомере. Аналогичным методом — конденсацией в условиях высокого разбавления — были получены 18 и 19.



При изучении молекулярной КПК-модели было высказано предположение, что если полиметиленовые цепи находятся в вытянутой конформации, то расстояния между двумя макроциклами в *транс*-17 и *цис*-17 (два азобензольных фрагмента в *цис*-форме) почти равны расстояниям между конечными аммонийными группами декаметиленидиамина и гексаметилендиамина соответственно. Было показано, что *транс*-17 эффективно экстрагирует соли декаметилен- и додекаметиленидиаммония, но плохо экстрагирует тетраметилен- и гексаметилендиаммониевые соли, в то время как при УФ-облучении наиболее эффективно экстрагируется соль гексаметиленидиаммония [33]. Результаты практически согласуются с теми, которые были предсказаны на основании изучения молекулярных КПК-моделей. Аналогично 18 экстрагирует диаммониевые соли с длинными метиленовыми цепочками и не экстрагирует с короткими [34].

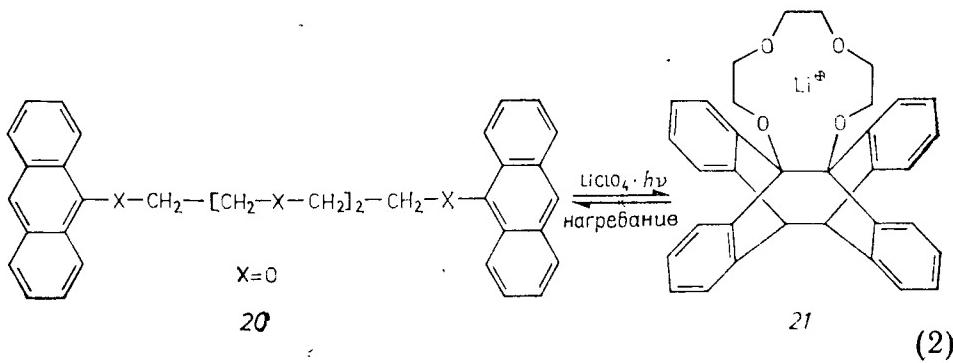
транс-19, содержащий четыре третичные аминные группы, прочно связывает ионы щелочных металлов, но УФ-облучение

практически не влияет на комплексообразование. Это, по-видимому, обусловлено слишком большим расстоянием между макроциклами. Вместо этого *19* проявляет свойства фоточувствительного «хозяина» в водном растворе [35]. При pH 5 за счет протонирования атомов азота фрагмента азакрауна *транс-19* очень хорошо растворим в воде и прочно связывает такие гидрофобные молекулы «гостей», как метиловый оранжевый. При фотоизомеризации двух азобензольных фрагментов в *цис*-форму комплекс диссоциирует, и увеличение концентрации свободного метилового оранжевого явно связано с концентрацией *цис-19*. Эти результаты указывают на то, что комплексообразующая способность молекулы «хозяина» определяется ее формой.

2.4. Краун-эфиры циклофанового типа

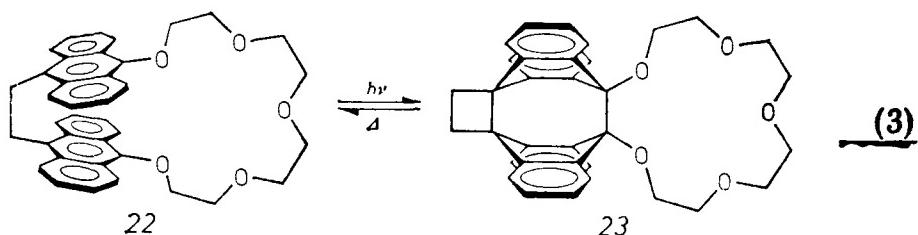
Краун-эфиры, комплексообразующая способность которых будет значительно меняться при фотооблучении, должны представлять собой структуры, которые подвергаются большим фотоиндуцированным геометрическим изменениям, не сопровождающимся стерическими затруднениями. Эти два требования довольно противоречивы. Им могут удовлетворять краун-эфиры, содержащие такие фоточувствительные хромофоры, как циклофановые фрагменты.

Десверн и сотр. [36] использовали фотодимеризацию антрацена для конструирования «переключаемого» (switched-on) краун-эфира. При фотооблучении *20* в присутствии солей лития образуется фотоциклоизомер *21*, довольно устойчивый в виде литиевой соли, как показано уравнением (2). Когда комплекс соединения *21* с Li⁺ встряхивают с полярным растворителем, например с ацетонитрилом, *21* легко переходит в открытую форму *20* вследствие сольватации Li⁺ полярным растворителем. Это замечательное увеличение устойчивости *21* в присутствии Li⁺ было названо эффектом «катионного замка» (cation-lock).



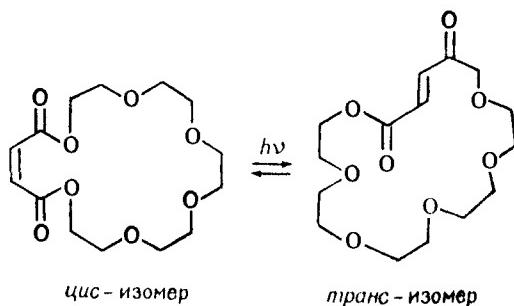
*20**

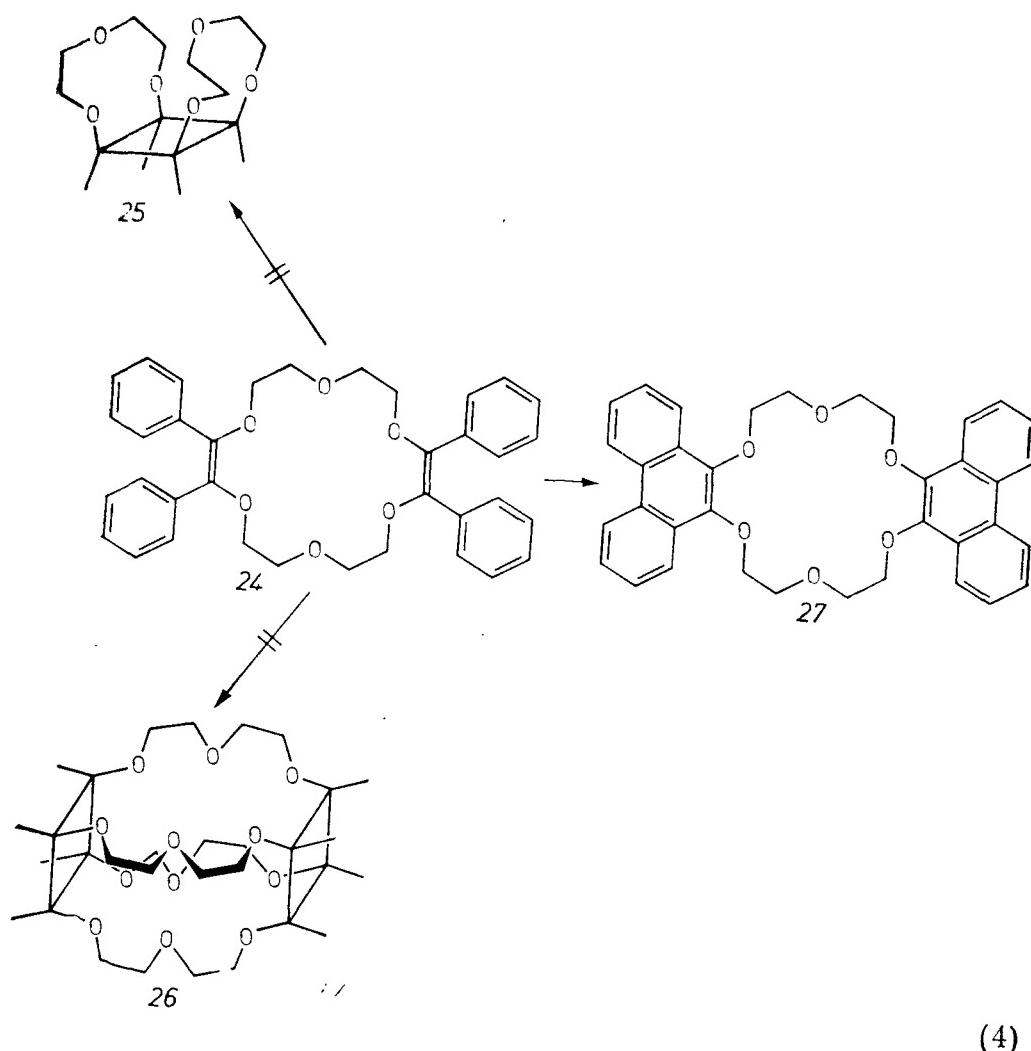
Ямашита и сотр. [37] синтезировали соединение 22. В этом соединении полностью подавлена межмолекулярная фотодимеризация антрацена, которая, возможно, имеет место в 20. С целью изучения влияния ионов металлов на фотохромный процесс были определены времена полупревращения 22 в фотохимической реакции и 23 в термической реакции (3) как в присутствии ионов металлов, так и без них. В присутствии ионов металлов время полупревращения темновой реакции $23 \rightarrow 22$ увеличивается, причем наблюдается следующий ряд активности: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Li}^+$. В то же время скорость фотоперехода намного превосходит энергию стабилизации, связанную с комплексообразованием с ионами.



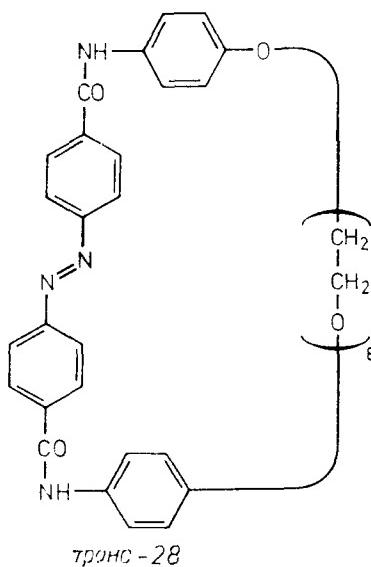
Следующие достижения иллюстрируют новую область — фотохимию непредельных краун-эфиров*. Эйхнер и Мерц [38] пытались фотопреакцией 24 получить краун-эфир типа «корзины» (basket) 25 или «клетки» (cage) 26 [уравнение (4)]. Однако при облучении раствора 24 в бензоле в присутствии каталитических количеств иода и при барботировании через реакционную массу кислорода соединение 27 было получено с выходом 50—60% в качестве единственного продукта реакции. Таким образом, фотоокисление с образованием фенантрена преобладает над фотодимеризацией в циклобутан.

* Недавно были синтезированы фотопереключаемые непредельные краун-эфиры. В результате фотоизомеризации *цис*-форма превращается в *транс*-форму:

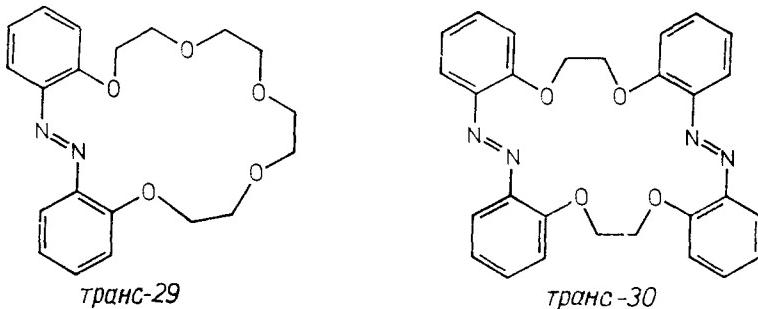




Синкай и сотр. [34] синтезировали *транс*-28 конденсацией соответствующего диамина с 4,4'-бис(хлорокарбонил)азобензолом в условиях высокого разбавления. Исследование молекулярной КПК-модели 28 показало, что, когда азобензольный фрагмент находится в *транс*-форме, полиоксиэтиленовая цепь практически линейна, а в *цис*-форме 28 образует краунподобную петлю. Изучение экстракции с участием 28 показало, что *транс*-изомер не проявляет сродства к катионам щелочных металлов, а *цис*-изомер способен экстрагировать такие крупные катионы щелочных металлов, как Rb^+ и Cs^+ . Таким образом, в результате фотооблучения появляется ионофорный цикл, размер которого приблизительно соответствует 21-краун-7 (21K7) [1].



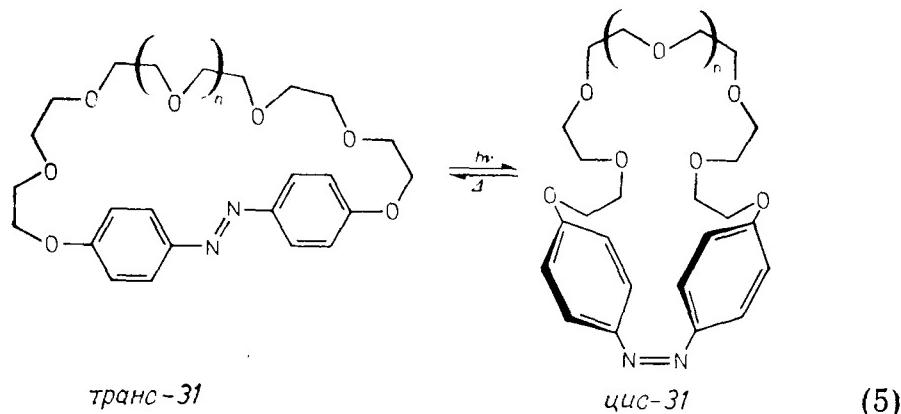
Ионофорные свойства краунподобного цикла можно сильно изменить, если ввести азобензольный фрагмент непосредственно в структуру цикла (т. е. получить азобензофан). Шига и сотр. [39] синтезировали азобензофаны *транс*-29 и *транс*-30. *транс*-Изомер 29 обладает сродством к катионам щелочных металлов, таким, как Na^+ и K^+ , аналогично «нормальным» краун-эфирам. Напротив, фотоизомеризованный *цик*-29 полностью лишен такого сродства. Как показывает изучение молекуляр-



ных КПК-моделей, конформация макроцикла *цик*-29 весьма напряжена, и взаимодействие с ионами металлов затруднительно. Однако как фотохимическая, так и термическая изомеризации 29 и 30 идут крайне медленно, и попытка получить более 20% *цик*-изомера приводит к необратимым изменениям в спектре. Это, по-видимому, обусловлено большими стерическими затруднениями в переходном состоянии.

В вышеприведенном примере при фотопереключении было достигнуто полное изменение свойств на противоположные, но не достигнута необходимая обратимость реакции. Для одновременного получения этих качеств следует сочетать большие

геометрические изменения молекулы с отсутствием стерических препятствий. Синкай и сотр. [40] синтезировали краун-эфиры азобензофанового типа *31* ($n=1, 2, 3$), в которых 4- и 4'-положения азобензола соединены полиоксиэтиленовой цепочкой.



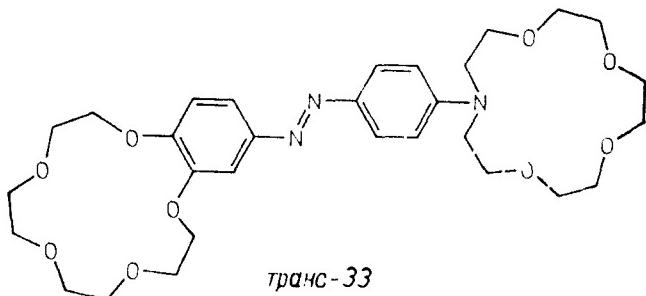
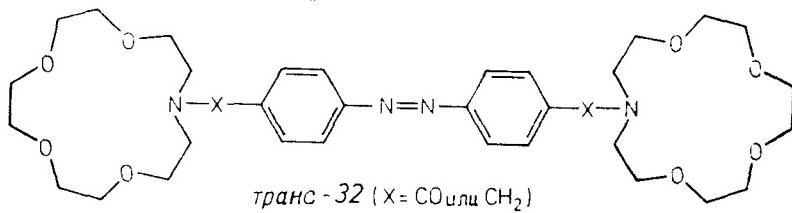
Изучение молекулярных КПК-моделей показывает следующее: во-первых, в *транс*-гомологах с числом этиленовых звеньев от 6 до 10 полиоксиэтиленовая цепь располагается почти линейно над плоскостью азобензола, во-вторых, стерические затруднения при *цис* — *транс*-изомеризации малы или отсутствуют, в-третьих, самое важное и интересное — это то, что число атомов кислорода, участвующих в образовании макроцикла в *цис*-гомологах, равно общему числу атомов кислорода минус 2 (два фенольных атома кислорода). Так, например, *цис*-*31* ($n=1$) образует полиоксиэтиленовый цикл, аналогичный 15-краун-5 (15K5). Реакция *цис* — *транс*-изомеризации обратима [уравнение (5)].

Результаты, полученные при экстракции катионов щелочных металлов растворами *31*, подтверждают справедливость предположений, сделанных при помощи молекулярных моделей. *транс*-Изомеры абсолютно лишены сродства к ионам металлов, в то время как *цис*-изомеры экстрагируют в органическую fazу значительные количества катионов щелочных металлов. Наивысшая экстрагируемость получена в случае *цис*-*31* ($n=1$) для Na^+ , при $n=2$ — для K^+ и при $n=3$ — для Cs^+ . Эти результаты показывают, что *31* отвечает требованиям «все или ничего» в отношении комплексообразующей способности и проявляет сферическое распознавание, характерное для краун-эфиров в растворах. Наблюдаемая ионная селективность подтверждает предположение о соответствии размера цикла *цис*-изомеров *31* с $n=1, 2$ или 3 циклам 15K5, 18K6 и 21K7 соответственно. Скорость термической *цис* — *транс*-изомеризации снижается при комплексообразовании с ионами

металлов. Константы ассоциации *цис*-гомологов были получены из зависимости скорости изомеризации от концентрации металла.

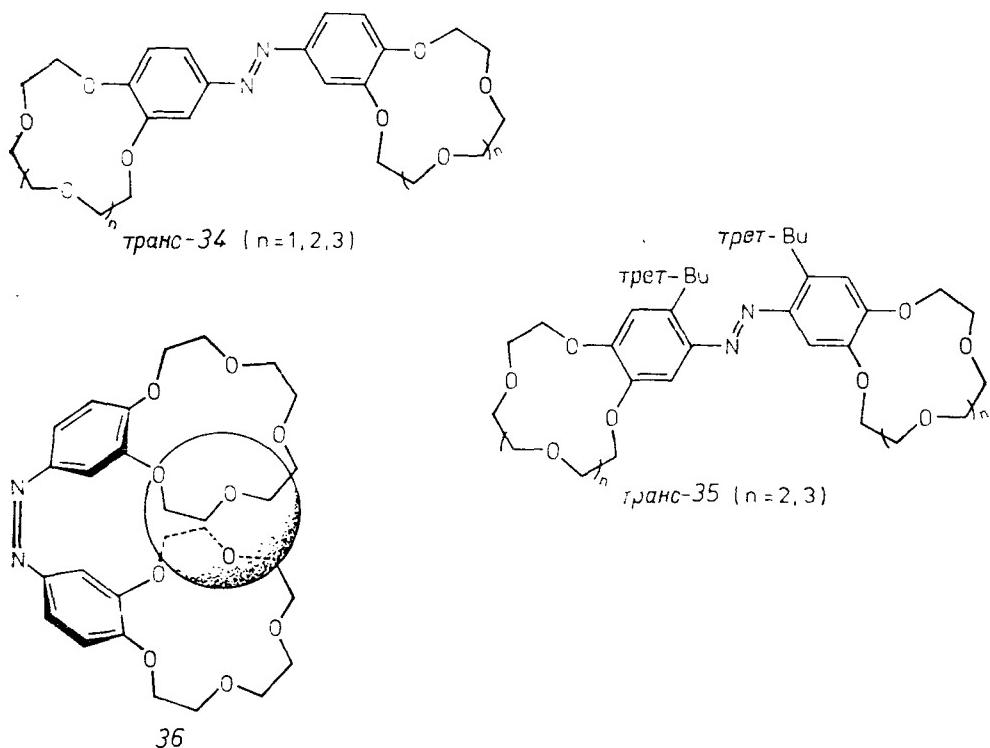
2.5. Азобис(краун-эфиры)

В рассмотренных выше примерах управление краун-эфирной функцией осуществлялось на основе принципа изменения конфигурации краун-эфирного цикла при помощи фотоиндуцированного изменения конфигурации внутримолекулярного хромофора. В данном случае реализуется принцип изменения расстояния между двумя краун-эфирными макроциклическими при фотооблучении. Установлено, что катионы щелочных металлов, точно заполняющие объем полости краун-эфира, образуют комплексы состава 1:1, а с ионами больших радиусов образуются комплексы 1:2. Это наблюдение подтверждено применением бис(краун-эфиров) [41, 42], полимерных краун-эфиров [29, 30], а также рентгеноструктурным анализом комплексов краун-эфиров с катионами щелочных металлов [43]. Например, 15K5 и его аналоги образуют с Na^+ комплекс состава 1:1, а с K^+ — 1:2. Кимура и сотр. [41] сообщили, что *цис*-форма сложного эфира малеиновой кислоты и гидроксибензо-15-краун-5 (B15K5) экстрагирует K^+ из водной фазы в 14 раз эффективнее, чем соответствующий диэфир *транс*-формы фумаровой кислоты, вследствие образования внутримолекулярного комплекса состава 1:2. Это позволяет предположить, что бис(краун-эфир), в котором двойная связь $\text{C}=\text{C}$ заменена азогруппой, будет проявлять фоточувствительную способность к комплексообразованию с ионами.



Синкай и сотр. [44—46] синтезировали ряд азобис(краун-эфиров), названных «баттерфляй (butterfly) краун-эфирами».

таких, как 32 ($X=CO$ или CH_2), 33, 34 ($n=1, 2, 3$) и 35 ($n=2, 3$). Установлено, что на относительную концентрацию *цикло-34* в фотостационарном состоянии сильно влияют добавки катионов щелочных металлов. Например, на концентрацию *цикло-изомера* в 34 ($n=2$) (52% в отсутствие ионов металлов) мало влияли добавки ионов Na^+ и K^+ , но она значительно возрастает при увеличении концентраций Rb^+ и Cs^+ [45, 46]. В частности, при высоких концентрациях иона Rb^+ содержание *цикло-изомера* доходит до 98%. Аналогично скорость термической изомеризации *цикло-34* ($n=2$) в *транс*-форму резко замедляется в присутствии Rb^+ и Cs^+ . На фотостационарное состояние и скорость термической изомеризации 34 ($n=3$) также влияют Rb^+ и Cs^+ , но влияние цезия значительно [45, 46]. Эти новые эффекты объясняются «стягиванием» двух циклов краун-эфиров одним катионом щелочного металла, что можно ожидать в случае образования комплексов состава 1:2 сэндвичевого типа (например, 36).



Влияние добавок катионов щелочных металлов на фотостационарное состояние и скорость изомеризации наблюдается и для соединения 35 ($n=2, 3$). Сравнение 34 и 35 показывает, что для 35 изменения вызываются добавками катионов щелочных металлов меньшего размера, например добавка K^+ увели-

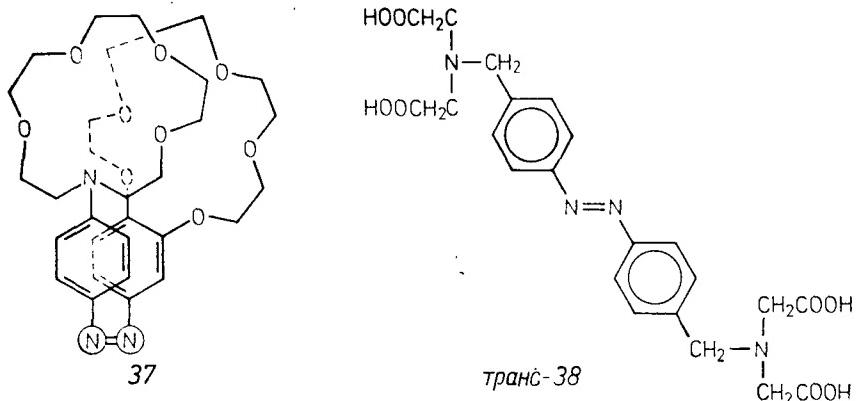
чивает содержание *цис*-формы 35 ($n=2$), в то время как содержание *цис*-формы 34 ($n=2$) не изменяется [46]. Это позволяет предположить, что внутренняя полость, образованная двумя краун-эфирными макроциклами, в *цис*-35 несколько меньше, чем в *цис*-34. Различие в поведении краун-эфиров серий 34 и 35 приписывается стерическому эффекту трет-бутильных групп. *цис*-Изомеры азобензолов стерически затруднены, введение трет-бутильных групп в орто-положения по отношению к азо-связи должно еще более увеличить стерическое напряжение в молекуле *цис*-35.

Весьма замечательно влияние фотооблучения на комплексообразующую способность 34 и 35: *транс*-34 ($n=2$), например, экстрагирует Na^+ в 5, 6 раза более эффективно, чем *цис*-34 ($n=2$), тогда как *цис*-34 ($n=2$) извлекает K^+ в 42,5 раза более эффективно, чем *транс*-изомер [45]. Величина селективности выражается отношением экстрагируемости Na^+ по сравнению с K^+ для *транс*-изомера к обратной величине для *цис*-изомера и составляет 238. Можно представить, что Na^+ экстрагируется в виде комплекса 1:1, а K^+ , Rb^+ и Cs^+ — в виде комплексов 1:2 сэндвичевого типа, как это обнаружено для соединения 36. Систематическое изучение краун-эфиров рядов 34 и 35 [45, 46] показало, что порядок экстрагируемости катионов *цис*-формами соответствует порядку ингибирования ими термической изомеризации и степени увеличения доли *цис*-изомера в фоторавновесном состоянии. По-видимому, эти эффекты связаны с устойчивостью сэндвичевых комплексов *цис*-изомеров.

Синкай и сотр. [44] также обнаружили, что *цис*-32 более эффективно экстрагирует K^+ и Rb^+ , чем *транс*-изомер. Это также было объяснено образованием *цис*-32 комплексов сэндвичевого типа. Однако, поскольку данный эфир по своему строению отличен от краун-эфиров серий 34 и 35, добавление катионов щелочных металлов не влияет ни на фотостационарное состояние, ни на его термическую изомеризацию. Столь различное поведение может объясняться неодинаковой степенью «вращательной свободы» краун-эфирных фрагментов.

Соединения 34 и 35 в качестве связывающих групп содержат бензокраун-эфирные фрагменты, поэтому геометрические изменения, вызываемые изомеризацией связи $\text{N}=\text{N}$, легко передаются краун-эфирам. В то же время в соединении 32 между краун-эфирными и азобензольными фрагментами расположены две допускающие свободное вращение простые связи, которые могут гасить геометрические изменения, происходящие при связи $\text{N}=\text{N}$. В результате изомеризация связи $\text{N}=\text{N}$ может идти без нарушения взаимодействия катиона с краун-эфирными циклами. Напротив, экстракционная способность соединения 33 мало меняется при фотооблучении, что

указывает на вполне независимое поведение двух входящих в него краун-эфирных фрагментов [44]. По-видимому, эти эффекты связаны не только со свободой вращения, но также и с молекулярной симметрией. Как показано на схеме 37, *цис*-33 обладает несимметричной полостью между двумя разупорядоченными краун-эфирными циклами, неблагоприятной для захвата шарообразных катионов щелочных металлов.

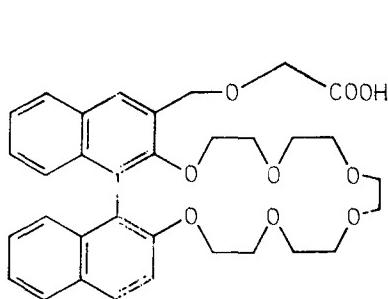


Бланк и сотр. [47] сообщили о синтезе ЭДТА-подобного фоточувствительного лиганда 38. Плоский *транс*-38 не способен связывать ион Zn^{2+} . При облучении светом с длиной волны 320 нм *транс*-38 превращается в неплоскую хелатирующую *цис*-форму, которая может связать ион цинка благодаря наличию двух кооперативных иминодиацетатных кислотных групп; константа комплексообразования составляет $1,1 \cdot 10^{-5} M^{-1}$. Превращение *цис*-38 в *транс*-38 обратимо, что позволяет приложить такой подход к созданию фотоуправляемых ионных насосов.

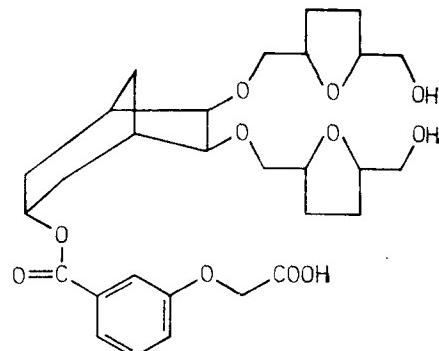
2.6. Краун-эфиры, «накрытые» анионными группами

В биохимических исследованиях в качестве ионофоров для переноса катионов щелочноземельных металлов наиболее часто используют полиэфирные антибиотики, такие, как моненсин и нигерицин, представляющие собой одноосновные ионофоры-переносчики. Они осуществляют сопряженный транспорт катионов и протонов [48]. Известно, что такой сопряженный транспорт можно имитировать в искусственной системе, использующей краун-эфиры, «накрытые» анионными группами, такие, как 39, 40 и 41. Их способность связывать ионы обусловлена правильным размещением анионной группы над краун-эфирным циклом [49, 50]. Эти результаты позволяют предположить, что ионофор, содержащий краун-эфирный цикл и анионную группу в геометрически правильном положении, может оказывать

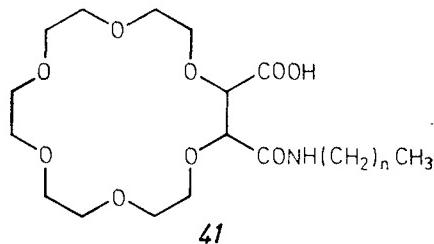
ся эффективным рецептором катионов щелочноземельных металлов.



39



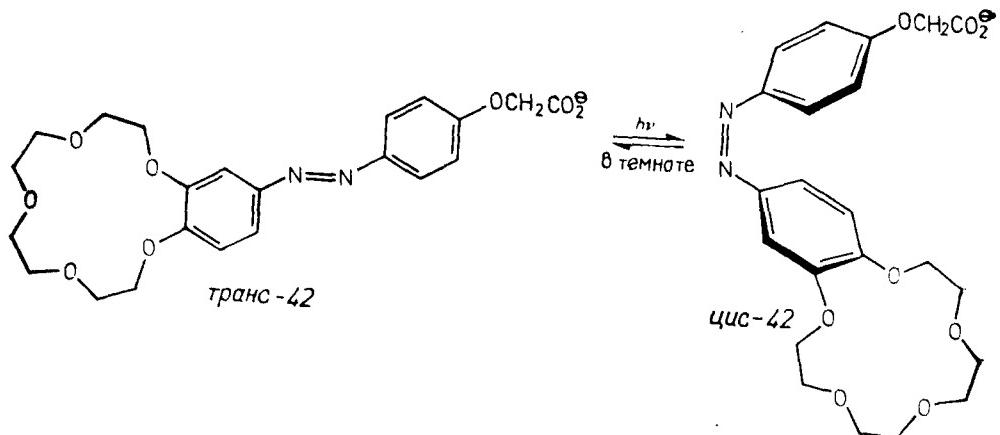
40



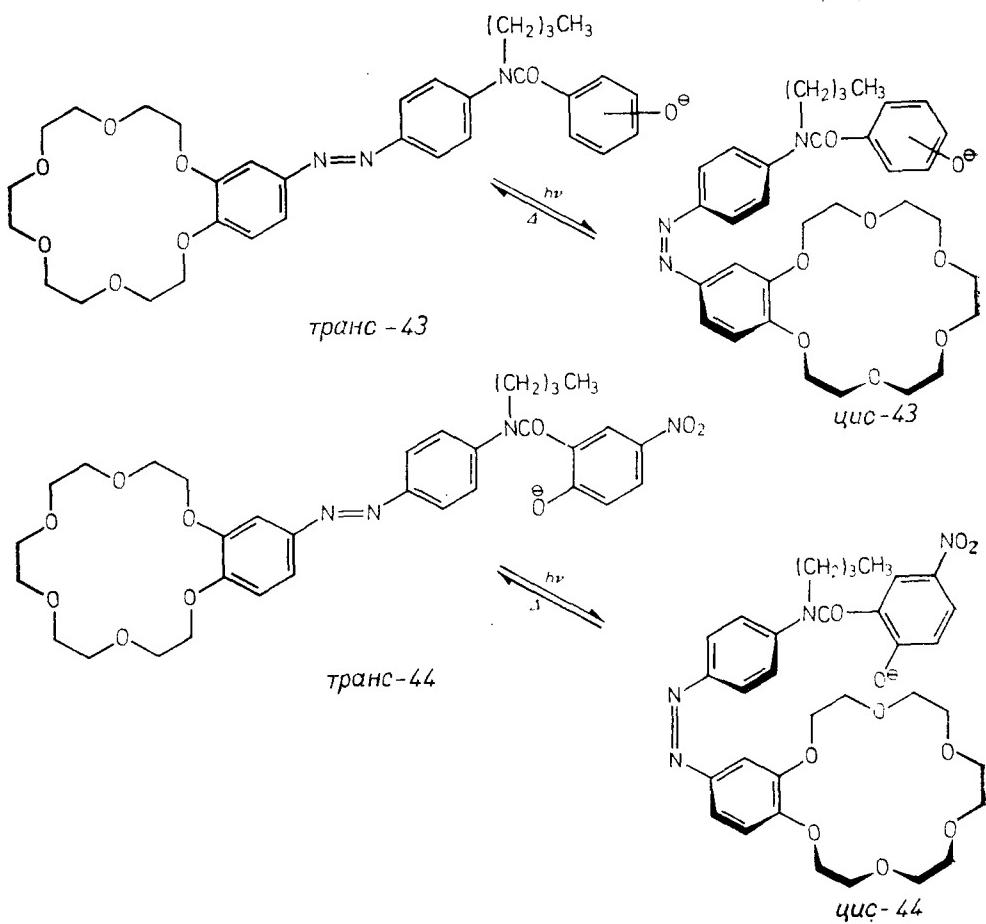
41

Описанная выше концепция непосредственно применима к синтезу фоточувствительных краун-эфиров, «накрытых» анионными группами. Если синтезировать краун-эфир, способный при фотооблучении «снимать» и «надевать» свою «анионную шапочку», то можно добиться фотоуправления связыванием катионов щелочноземельных металлов. Структура 42 была первой попыткой синтезировать подобное соединение [51]. Установлено, что фотоизомеризованный *цикло-42* связывает K^+ эффективнее, чем *транс*-изомер. Это было объяснено влиянием карбоксильной группы, «накрывающей» краун-эфирный цикл. Однако вследствие гидрофильной природы 42 экстрагируемость в целом низка.

Синкай и сотр. [52] последовательно синтезировали соединения 43 (*m*-ОН и *n*-ОН) и 44. Для увеличения гидрофобности карбоксильная группа была заменена на фенолятную и дополнительно введена *n*-бутильная группа. Нитрогруппа в положение 5 соединения 44 была введена для уменьшения pK_a фенольной группы, так, чтобы при помощи *цикло-44* можно было экстрагировать ион Ca^{2+} при нейтральных значениях pH. Изучение молекулярных моделей показывает, что в случае *цикло-44* и *цикло-43* (*m*-ОН) возможно образование комплекса сэндвичевого типа с участием макроцикла краун-эфира и фенолятной групп-



пы, что исключено в случае *цис*-43 (*n*-ОН), поскольку в *цис*-43 (*m*-ОН) и *цис*-44 фенолятная группа расположена точно над макроциклом, а в *цис*-43 (*n*-ОН) она параллельна плоскости краун-эфирного цикла.



Исследование экстракции в двухфазной системе показало, что *цис*-43 наиболее эффективно экстрагирует Rb^+ , а *цис*-44 — K^+ , Rb^+ , Cs^+ и Ca^{2+} . В большинстве случаев при УФ-облучении экстрагируемость увеличивается, что указывает на вклад фотоизомеризованной ионной группы в связывание ионов. В отличие от соединений 34 и 35 в анион-«накрытых» системах не наблюдаются острые пики ионной селективности.

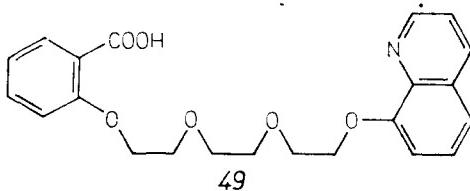
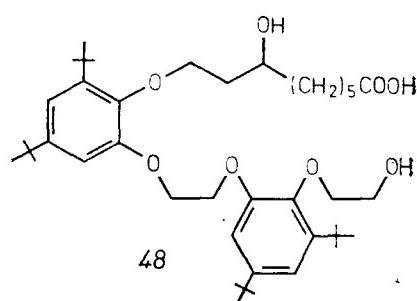
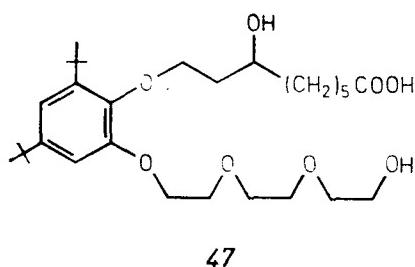
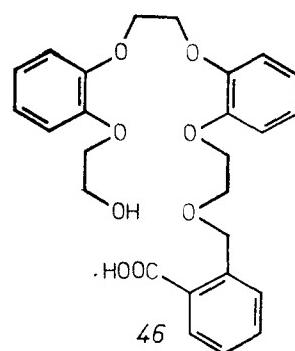
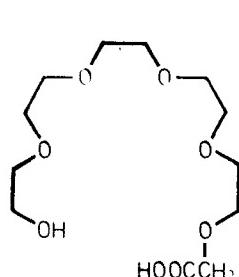
2.7. Краун-эфиры с другими функциями отклика

В предыдущих разделах рассматривались светочувствительные краун-эфиры, для которых роль «спускового устройства», возбуждающего их, играет свет. В данном ряду краун-эфириров энергия света передается следующим образом: свет \rightarrow хромофор \rightarrow ковалентная связь \rightarrow краун-эфир. Для создания «чувствительных краун-эфириров» в качестве «спускового устройства» можно использовать другие типы энергии, а также другие типы передачи энергии.

Наиболее старым примером соединений такого типа является класс *pH-чувствительных краун-эфириров*, меняющих свою способность к комплексообразованию с ионами при изменении pH. К этой группе относятся такие анион-«накрытые» краун-эфиры, как 39—41 [49, 50], соединения 42—44 являются как pH-чувствительными, так и фоточувствительными [52]. С целью имитации действия полиэфирных антибиотиков, таких, как моненсин и нигерицин, был синтезирован ряд ациклических полиэфиров с гидроксильной и карбоксильной группами на концах цепи. Типичными примерами могут служить соединения 45—48 [53—57]. Аналогичным образом, полиэфир 49, содержащий вместо гидроксильной хинолильную группу, является pH-чувствительным рецептором иона Na^+ [58].

В соединении 50 присутствуют два связывающих центра: краун-эфирный макроцикл, связывающий ионы щелочных металлов и аммония, и 2,2'-бипиридильный фрагмент, связывающий ионы других металлов [59]. Эти центры хотя и разделены, но не являются независимыми, поскольку хелатирование металлов бипиридильным фрагментом придает конформность ароматическим циклам, ограничивая таким образом конформационную подвижность краун-эфирного кольца. Следовательно, способность макроциклического фрагмента соединения 50 связывать ионы «управляется» комплексообразованием при 2,2'-бипиридильном центре [59]. Это напоминает аллостерический эффект, часто встречающийся в химии ферментов.

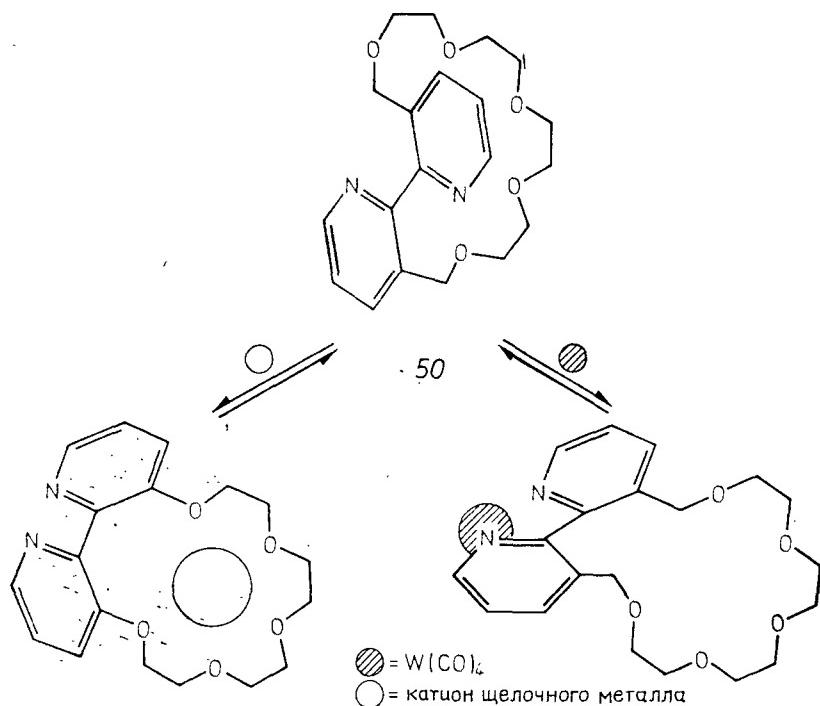
По оценке констант ассоциации и ионного переноса, определенных при помощи ЯМР-спектроскопии, было установлено, что само соединение 50 связывает ион K^+ предпочтительнее,



чем Na^+ , а в присутствии $\text{W}(\text{CO})_4$ ион Na^+ связывается сильнее. Быстрая рацемизация структуры заставляет бензильные атомы кислорода принять такие положения, в которых только один из них может принять участие в образовании краунподобной полости.

Другим интересным классом соединений являются *редокс-чувствительные краун-эфиры*. В химии ферментов редокс-функция часто выполняется простетическими группами. Поскольку большинство простетических групп способны, хотя и слабо, катализировать ферментативные реакции даже в отсутствие апоферментов, они привлекли пристальное внимание биохимиков. В отличие от голоферментов, содержащих как каталитический, так и распознающий центр, они содержат только каталитический центр. Поэтому можно ожидать, что молекулы, содержащие помимо простетической группы распознающий центр, будут более привлекательными моделями ферментов.

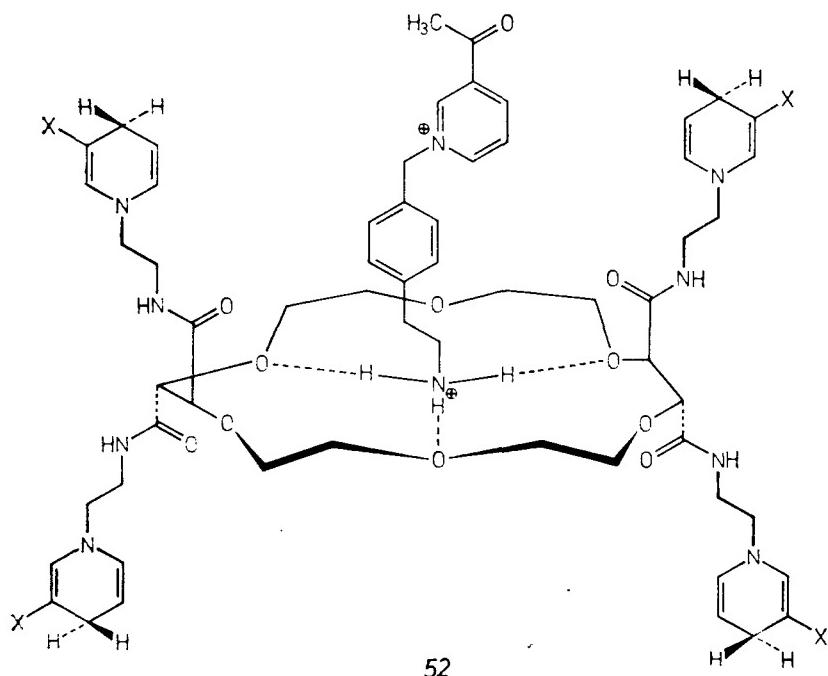
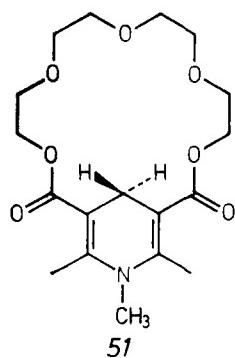
Способность краун-эфиров ассоциировать с заряженными и нейтральными субстратами напоминает первые стадии фер-



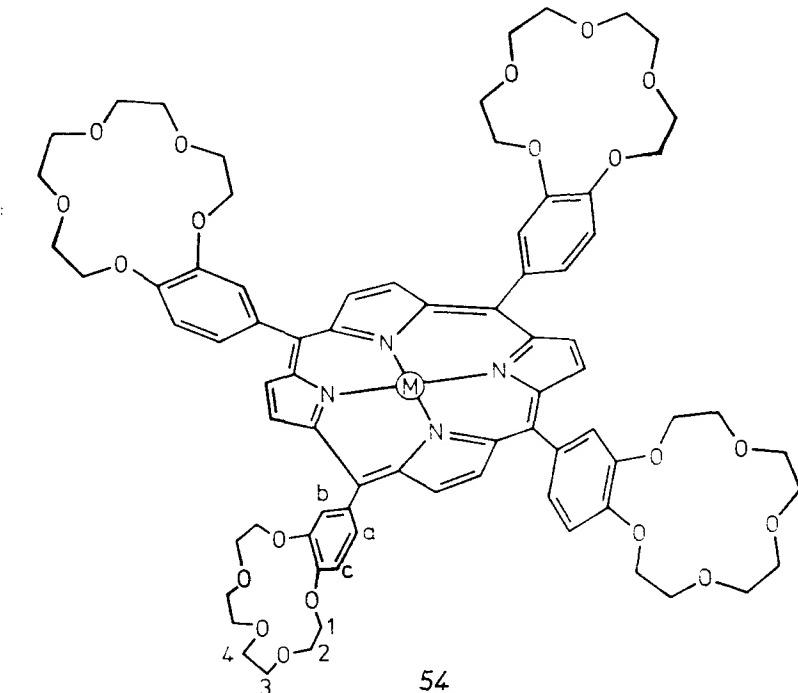
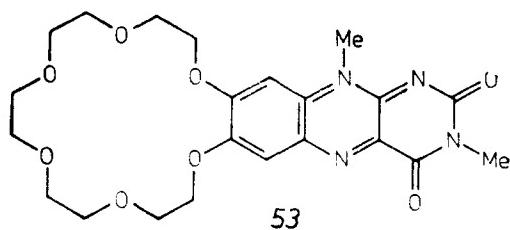
ментативных реакций. Поэтому краун-эфиры в моделях ферментов могут служить потенциальными распознающими центрами. Подобный тип молекулярного ансамбля представляют собой соединения 51—54, содержащие как простетическую группу, так и краун-эфирный макроцикл. В ряду этих соединений 51 и 52 могут быть имитаторами восстановленного никотинамидадениндинуклеотида NADH [60—62]. Например, субстраты (соли сульфония или соли пиридиния, содержащие дополнительную аммониевую группу и т. д.) на первой стадии образуют комплекс с краун-эфирным фрагментом, а затем в псевдовнутримолекулярной реакции восстанавливаются дигидропиридиновой группой.

Краун-соединение 53 является производным флавина (семейство витамина B_2). На окислительно-восстановительные свойства этого соединения сильно влияет комплексообразование с катионами щелочных металлов [63]. В соединении 54 фрагменты Б15К5 присоединены к порфириновому скелету по метиновым группам [64]. Установлено, что катионы K^+ , Ba^{2+} и NH_4^+ , способные образовывать комплексы состава 1:2 (катион:краун-эфир), эффективно гасят флуоресценцию порфирина. Это указывает на то, каким образом краун-эфирные фрагменты могут играть роль центра распознавания в молекулах простетическими группами. Может показаться парадоксальным, но комплексообразующая способность краун-эфирных

фрагментов «управляется» окислительно-восстановительным состоянием простетической группы. Однако следует заметить, что имеется мало примеров использования простетических групп для управления краун-эфирами фрагментами, в которых ведущая роль принадлежит краун-эфирному остатку.



Синтезирован ряд краун-эфиров с тиольными группами [65—67]. Цель этих работ также заключалась в имитации функций тиолсодержащих ферментов и использовании краун-эфиров в качестве центра распознавания. Недавно Синкай и сотр. [68, 69] предприняли попытку управления комплексооб-

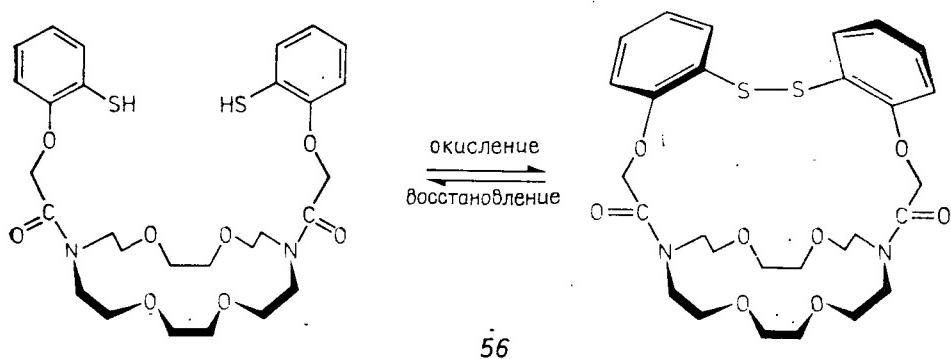
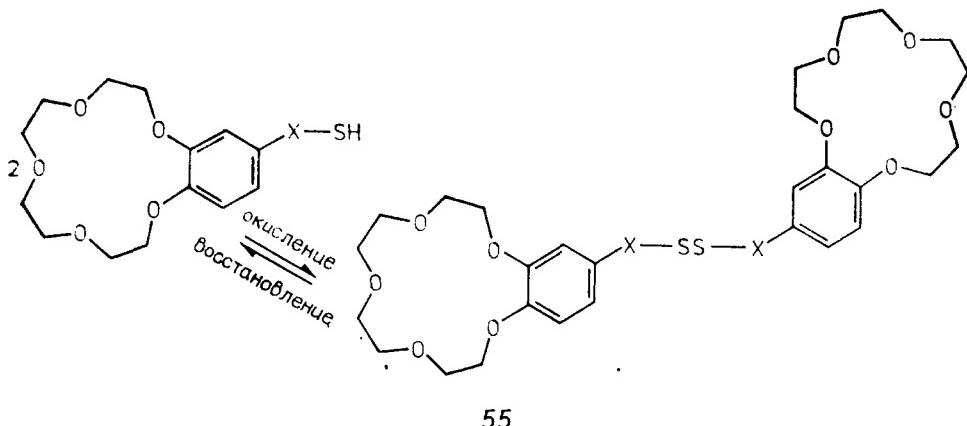


разующей способностью при помощи окислительно-восстановительной способности тиольных групп*.

В соединении 55 в результате окислительно-восстановительной реакции осуществлен обратимый переход монокраун-эфира в бискраун-эфир. Окисленная форма — бискраун-эфир с метиленовым мостиком ($X=CH_2$) — образует сэндвичевый комплекс типа 1 : 2 с ионами K^+ и Rb^+ . В то же время в случае соединения 56 осуществляется взаимное превращение краун-эфира и криптанда за счет окислительно-восстановительных реакций тиольных групп.

Недавно Варшавски и Кахана [70] провели исследование температурно-чувствительного краун-эфира. Обычно величины

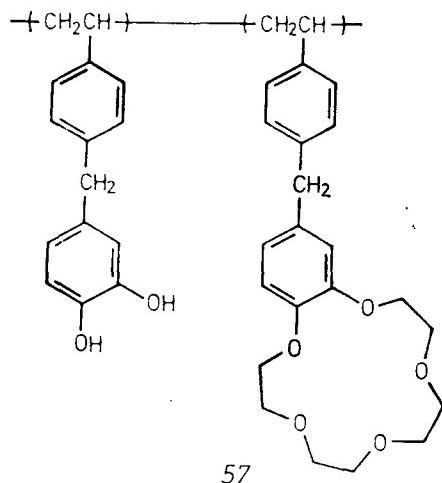
* См. также две последние работы по редокс-переключаемым краун-эфирам, использующим окислительно-восстановительный процесс тиол — дисульфид [Shinkai S., Inuzuka K., Miyazaki O., Manabe O., J. Am. Chem. Soc., 107, 3950 (1985) и Kuramoto Tagaoka, Кагаку то когё (Chem. and Ind. Chem.), 39, 172 (1986)]. — Прим. перев.



ΔH° и ΔS° для процесса комплексообразования катиона и краун-эфира отрицательны и невелики. Следовательно, знак и величина свободной энергии ΔG° могут зависеть от абсолютной температуры. В гомогенных системах это практически не играет роли. Однако в случае гетерогенных систем, например при равновесии нерастворимого полимера с раствором, можно предположить, что противодействующие влияния ΔH° и ΔS° можно использовать для управляемого температурой выделения солей из комплекса с нерастворимым полимерным краун-эфирам*.

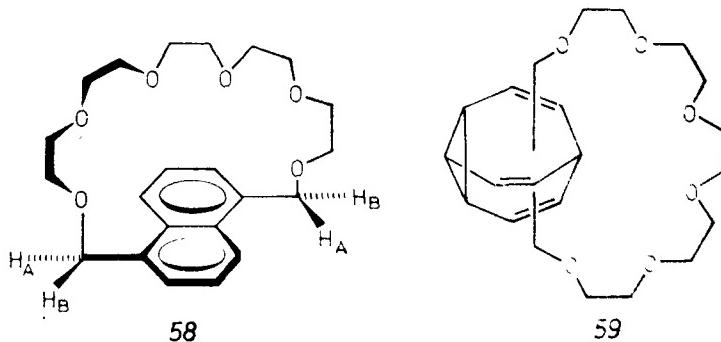
* Эти же авторы недавно исследовали влияние температуры в интервале 0—60 °С на комплексообразование полимерных бензокраун-эфиров с ионами щелочных металлов в метаноле. Константы комплексообразования уменьшаются в ряду $K^+ > Cs^+ > Na^+ > Li^+$. Полимерные краун-эфиры связывают ионы по двум механизмам: за счет ионного обмена с остаточными гидроксильными группами, а также полостью макроцикла. Преобладание того или иного механизма зависит от температуры. Для реакций связывания ионов ΔH и ΔS отрицательны, при 330 К $\Delta G=0$. Это означает, что ниже этой температуры комплекс устойчив, а выше — полностью диссоциирован. Таким образом, можно управлять связыванием ионов металлов [Kahana N., Deshe A., Warshawsky A., J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., 23, 231 (1985)]. — Прим. перев.

Полимерный краун-эфир 57, привитый к сшитому полистиrolу [70], помещают в колонку и насыщают KCl. Быстрое



нагревание до температуры 40 °C вызывает в результате «термического удара» спонтанное элюирование и приводит к трехкратному увеличению концентрации иона в элюате по сравнению с исходной. Авторы предполагают использовать это явление для управления температурой межфазного катализа, а также для создания терморегулируемых полимерных систем переноса Na^+/K^+ . Однако последняя цель легче достигается при использовании чувствительных краун-эфиров.

Введение функциональных групп в такие соединения, как 58 [«прыгающий через скакалку» (rope-skipping) краун-эфир] [71] и 59 [«дышащий» (breathing) краун-эфир] [72], может привести к образованию новых чувствительных краун-эфиров.



3. Ионный транспорт под действием света

3.1. Ионный транспорт при помощи фоточувствительных краун-эфиров

Известно, что синтетические макроциклические полиэфиры и антибиотики способны переносить катионы через мембранны. В частности, некоторые полиэфирные антибиотики обладают способностью к взаимному переходу ациклической и циклической форм в фазе мембранны, что считается причиной их высокой эффективности как переносчиков ионов [48, 49, 73, 74]. Например, уменьшение ионного сродства при переходе в ациклическую форму обусловливает быстрое высвобождение ионов из комплекса с переносчиком в фазе мембранны во вторую (внешнюю) водную фазу. Кобуке и сотр. [75], а также Кирх и Лен [76] исследовали синтетические макроциклические полиэфиры и независимо друг от друга установили, что лучшими переносчиками являются лиганды, образующие не самые прочные, а средние по прочности комплексы. Это общее правило было позднее подтверждено Лэмбом и сотр. [77]. Данное правило ясно указывает на дилемму, имеющую место при конструировании искусственных систем переноса: очень устойчивый комплекс, быстро экстрагирующий ионы в фазу мембранны, не может их эффективно высвобождать. В результате этого графики зависимости скорости переноса от константы ассоциации (k) имеют максимум при средних значениях k . Иными словами, данное правило означает, что скорость переноса ионов при использовании простых синтетических переносчиков не может превысить некоторого максимального лимитирующего значения. Таким образом, становится весьма привлекательным обратимое изменение структуры ионофора, с помощью которого природные ионофоры успешно преодолевают данное затруднение. В связи с этим возникает идея, воспользовавшись изменением комплексобразующей способности переносчика под действием света, добиться увеличения скорости транспорта ионов или управления ею при помощи светового «переключателя».

Синкай и сотр. [44] обнаружил, что перенос пикратов щелочных металлов (K^+ , Rb^+ и Cs^+) при помощи соединения 32 ($X=CO$ или CH_2) через жидкую мембранны *o*-дихлоробензола в U-образной трубке резко увеличивается при УФ-облучении, приводящем к изомеризации *транс*-формы в *цис*-форму*.

* В работе Синкай изучено комплексообразование ионов Na^+ и K^+ с фотоуправляемыми краун-эфирами, имеющими в своей структуре интрааннулярную 4-метоксифенилазогруппу [Shinkai S., Miyazaki K., Manabe O., Angew. Chem., 97, 872 (1985)]. Изучен также перенос ионов через жидкие мембранны

При попеременном включении УФ-облучения и видимого света быстро происходит взаимопревращение *цис*- и *транс*-форм. Авторам удалось независимыми методами подтвердить, что при облучении видимым светом *цис*-форма 32 ($X=CO$ или CH_2) быстро изомеризуется в *транс*-форму [44]. Однако скорость переноса ионов в этих условиях меньше, чем при УФ-облучении. Эти результаты показывают, что высвобождение ионов во вторую водную фазу не является лимитирующей стадией, а увеличение скорости переноса ионов под действием света обусловлено повышенной комплексообразующей способностью *цис*-формы, экстрагирующей катионы из первой водной фазы в фазу жидкой мембранны. Иными словами, увеличение скорости в случае соединения 32 ($X=CO$ или CH_2) непосредственно связано с увеличением концентрации *цис*-формы в фазе жидкой мембранны, и на него мало влияет обратимая реакция между *цис*- и *транс*-формами. Как указывалось выше, комплексы ионов с 32 ($X=CO$ или CH_2) недостаточно устойчивы, чтобы высвобождение ионов стало лимитирующей стадией [44]. Поэтому для использования УФ- и видимого света с целью ускорения транспорта ионов в качестве переносчика должен служить бис(краун-эфир), *цис*-форма которого образует устойчивый комплекс с катионами металлов.

цис-Изомеры соединения 34 образуют относительно устойчивые комплексы сэндвичевого типа (1:2, катион:краун) с катионами щелочных металлов большого размера [45, 46]. При изучении переноса K^+ с помощью 34 ($n=2$) Синкай и сотр. [45, 78] обнаружили, что при использовании в качестве противоиона пикрата скорость при УФ-облучении резко падает, а при использовании менее гидрофобного 2-нитродифениламин-4-сульфоната — резко возрастает. Эти результаты предполагают, что, как показано на рис. 4, при использовании менее гидрофобного противоиона лимитирующей стадией является экстракция ионов из первой водной фазы в фазу мембранны и УФ-облучение способствует экстракции, увеличивая общую скорость переноса. Напротив, при использовании объемистого гидрофобного противоиона (например, пикрата) экстракция ионов перестает быть лимитирующей стадией, и ею становится относительно медленное выделение иона K^+ во вторую водную фазу из комплекса с *цис*-34 ($n=2$). Иными словами, скорость термической *цис* — *транс*-изомеризации недостаточно велика для того, чтобы высвобождение ионов перестало быть

краун-эфирами, содержащими фоточувствительный остаток коричной кислоты [Anzai J.-Y., Suzuki Y., Ueno A., Osa T., Isr. J. Chem., **26**, 60 (1985)]. — Прим. перев.

лимитирующей стадией. В результате скорость переноса ионов при УФ-облучении замедляется.

Можно было ожидать, что если под действием видимого света значительно ускоряется изомеризация *цис*-изомера 34 ($n=2$) в *транс*-изомер, то скорость высвобождения иона K^+ перестанет быть лимитирующей, и общая скорость переноса иона калия значительно возрастет, даже при использовании гидрофобного противоиона. Установлено, что видимый свет значительно ускоряет *цис*—*транс*-изомеризацию 34, но скорость этой реакции, так же как и термической изомеризации [45, 46], резко падает при добавлении катионов щелочных металлов. При фотоизомеризации *цис*-34 ($n=2$) порядок инги-

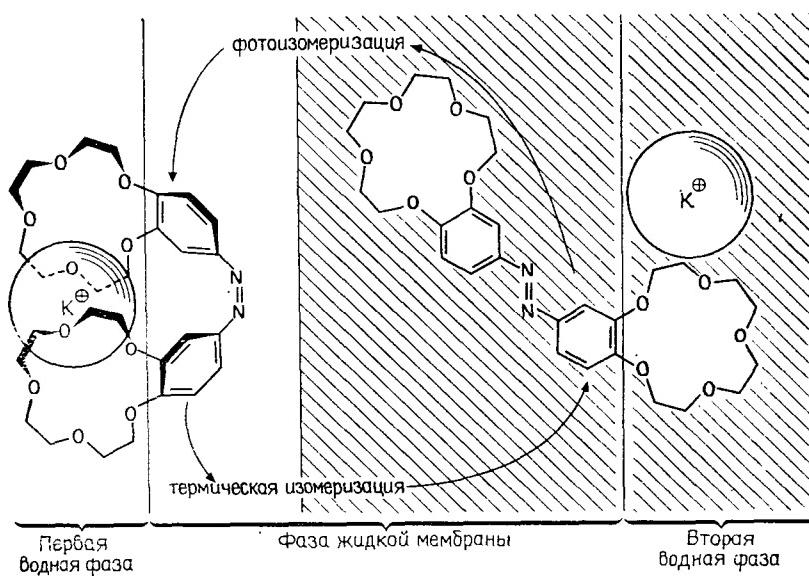


Рис. 4. Схема фотоуправляемого ионного транспорта при помощи соединения 34 ($n=2$).

тирования следующий: $Rb^+ > K^+ > Na^+$ [79]. Как и ожидалось, попеременное облучение мембраны УФ- и видимым светом значительно увеличило скорость переноса K^+ и Rb^+ при использовании пикрата как противоиона, причем скорость переноса K^+ увеличивается значительно, чем Rb^+ [79]. Данное явление иллюстрируется рис. 5.

Напротив, скорость переноса иона Na^+ возрастила при УФ-облучении и уменьшалась при попеременном облучении УФ- и видимым светом. Это аналогично случаю переноса ионов при помощи соединения 32 ($X=CO$ или CH_2), когда лимитирующей стадией является экстракция ионов *цис*-формой.

Как уже упоминалось выше, наилучшим для переноса ионов является лиганд, образующий не самый устойчивый, а умеренно прочный комплекс. Интересно отметить, что к такому же выводу можно прийти при изучении систем ионного транспорта под действием света. Так, скорость переноса менее устойчивого комплекса иона Na^+ с *цис*-34 ($n=2$) пропорциональна концентрации *цис*-формы, и облучение видимым светом, способствующее *цис* — *транс*-изомеризации, ее замедляет. Напротив, экстракция очень устойчивых комплексов, таких, как комплекс Rb^+ с *цис*-34 ($n=2$), заметно ускоряется под действием УФ-об-

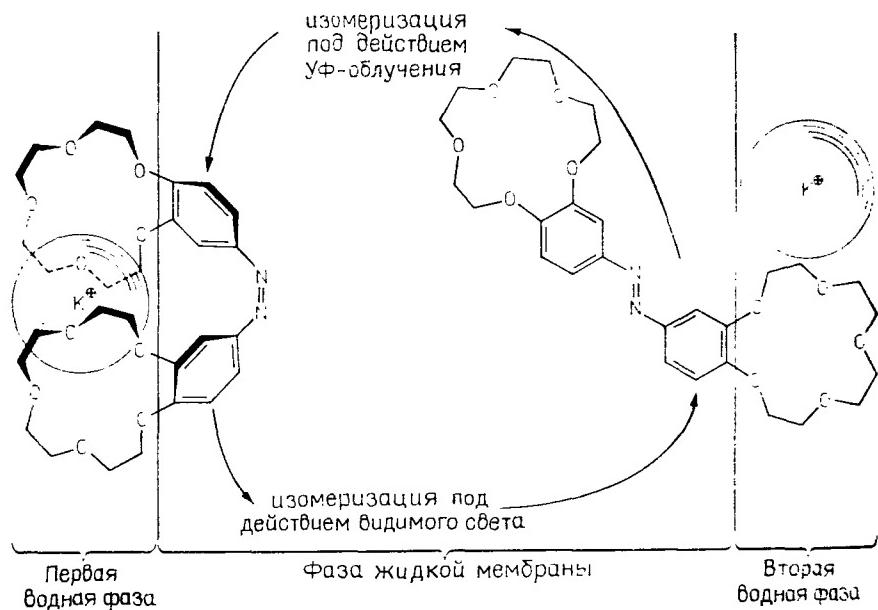
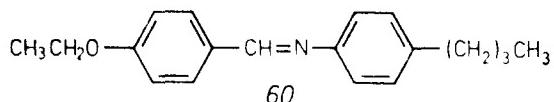


Рис. 5. Схема ионного транспорта, управляемого попеременным включением УФ- и видимого света.

лучения, способствующего *транс* — *цис*-изомеризации, но прочные комплексы металла с *цис*-формой плохо изомеризуются под действием видимого света. Следовательно, наиболее эффективный транспорт под действием света осуществляется в случае умеренно устойчивых комплексов, таких, как комплекс K^+ с *цис*-34 ($n=2$).

Ниуа и сотр. [80] получили полимерную мембрану на основе поливинилхлорида, содержащую соединение 34 ($n=2$) и жидкокристаллическое соединение 60, и исследовали фоточувствительный перенос K^+ через эту мембрану. Поскольку соединение 60 сильно поглощает в УФ-области, *транс* — *цис*-изомеризация 34 ($n=2$) идет только на поверхности полимерной ме-

мембранны. В то же время эта мембрана прозрачна для видимого света, поэтому вызываемая им *цис* — *транс*-изомеризация идет



во всей фазе мембранны. В темноте KCl медленно проходит через мембрану из водной фазы, содержащей соль, в воду. При попеременном облучении мембранны УФ- и видимым светом со стороны первой и второй водной фаз соответственно скорость переноса калия быстро увеличивалась примерно в 2 раза. При использовании гидрофобной соли (*n*-толуолсульфоната калия) перенос в темноте почти отсутствовал. Перенос и этой соли через мембрану значительно ускорялся при ее попеременном облучении УФ- и видимым светом. При выключении света перенос опять становился пренебрежимо малым. В отдельном исследовании авторы спектрофотометрическими методами показали, что фотоиндуцированная *транс* — *цис*-изомеризация идет в фазе мембранны. Результаты показывают, что проницаемостью через полимерную мембрану можно фотоуправлять, используя 34 как фотофункциональный клапан*.

Краун-эфир 44, обладающий фоточувствительным анионным покрытием, переносит катионы щелочных металлов без противоиона, а катионы щелочноземельных металлов — с противоионом. Поэтому важную роль играет противоток протонов. В приборе, представляющем собой U-образную трубку с жидкой мембранный (90 об. % *o*-дихлоробензола и 10 об. % *n*-бутилового спирта), скорости переноса Na⁺ и K⁺ увеличивались при УФ-облучении [52]. Аналогичным образом при УФ-облучении ускорялся перенос Ca²⁺ в присутствии пикрата как противоиона. Если второй водной фазой служит вода, соединение 44 переносит Na⁺, но не Ca²⁺, несмотря на увеличение его концентрации в фазе мембранны. Если в качестве второй водной

* В последнее время опубликован обзор, посвященный переносу ионов через термо- и фоточувствительные мембранны [Ураками Тадаси, Кобунси Како (Polym. Appl.), 35, 275 (1986)]. Кроме того, Коджияма и сотр. опубликовали две работы по концентрированию ионов с помощью полимерных композитных пленок типа высокомолекулярное соединение — жидккий кристалл — фоточувствительный краун-эфир. В качестве высокомолекулярного соединения использовались поликарбонаты или поливинилхлорид, в качестве жидкого кристалла — N-(4-этоксибензалидол)-4'-*n*-бутиланилин или 4-циан-4'-*n*-пентилбирафенил, а в качестве краун-эфира — азодициклогексано-18-краун-6 [Kojiyama T., Кио дзайре (Funkt. and Mater.), 6, 5 (1986); Kikuchi H., Katayosa M., Takahara A., Shinkai S., Kojiyama T., Кобунси ромбунсю, 43, 669 (1986). — Прим. перев.]

фазы использовался водный 0,01 н. раствор HCl, скорости переноса Na^+ и Ca^{2+} возрастили в 4 и 276 раз соответственно. Столь большая разница позволяет предположить, что для высвобождения Ca^{2+} из его комплекса с *цис*-44 играет большое значение нейтрализация фенолятной группы 44. Поэтому скорость переноса Ca^{2+} возрастает и при УФ облучении, и при противотоке протонов, суммарный эффект равен 760-кратному увеличению скорости. На основании вышеизложенного перенос Ca^{2+} можно изобразить схемой на рис. 6.

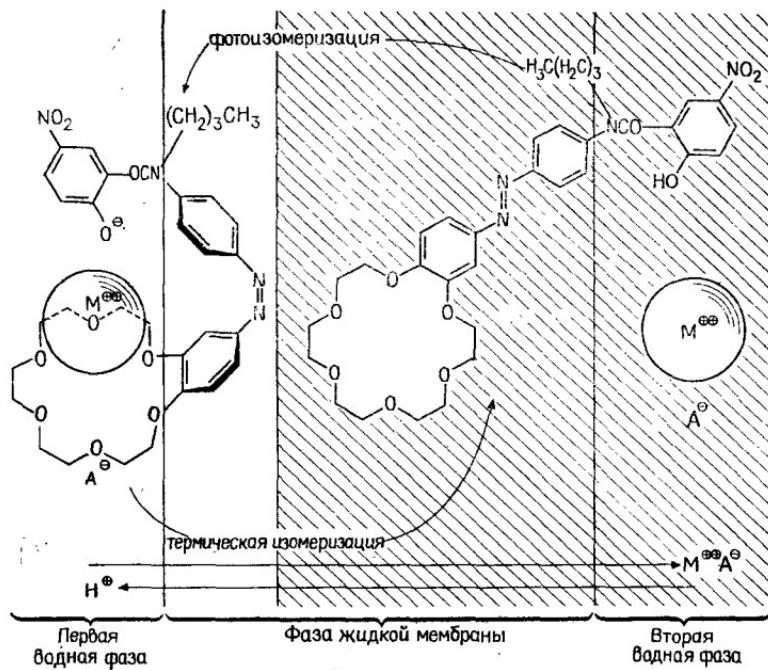


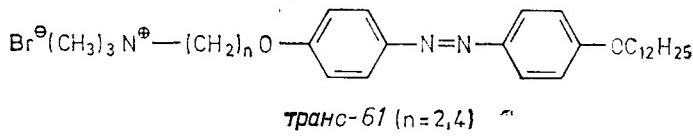
Рис. 6. Схема переноса катионов щелочноземельных металлов через мембрану посредством фотоуправления и pH-градиента.

транс-Изомер 4 может переносить ион Cu^{2+} через жидкую мембрану [8]. После УФ-облучения фазы жидкой мембранны в течение 1,5 ч скорость переноса меди постепенно уменьшалась и приобрела новое постоянное значение. Величина уменьшения скорости примерно пропорциональна концентрации фотоизомеризованного *цис*-4. При облучении фазы жидкой мембранны видимым светом, способствующим *цис* — транс-изомеризации, скорость переноса снова увеличивалась. Эти результаты ясно показывают, что скорость переноса иона Cu^{2+} управляет обратимо световым «переключателем» и *цис*-4, находящийся в фазе мембранны, не участвует в переносе меди.

3.2. Фотоуправляемая проницаемость липосомных мембран

В биологических системах имеется ряд пигментов, получающих световые сигналы для управления физиологическими процессами. Типичным примером может служить зрительное возбуждение, начинающееся с поглощения света 11-*цис*-ретиналем, сетчаточным хромофором родопсина (фоточувствительное соединение), в результате чего он изомеризуется в полностью *транс*-форму. За этим фотоиндуцированным изменением конфигурации следуют изменение конформации опсина (белка), прохождение иона Ca^{2+} через мембрану и изменение электропроводности мембраны рецептора сетчатки [81]. Пузырьки родопсин-фосфолипидных мембран изучались с целью локализации начального момента преобразования сигнала в воспроизведенной искусственно системе [82—85]. Установлено, что необлученные родопсинсодержащие фосфолипидные пузырьки не пропускают ионы, но становятся проницаемыми после короткого облучения сине-зеленым светом. Таким образом изнутри этих пузырьков выходят после фотооблучения некоторые ионы (Ca^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} и Mg^{2+}) [84]. Отношение числа высвобожденных ионов к степени обесцвечивания родопсина зависело от интенсивности света, для иона Ca^{2+} наблюдались высокие значения этого отношения, равные 40—160. Полученные результаты указывают, что родопсин стягивает двухслойную фосфолипидную мембрану, и согласуются с увеличением проницаемости этой мембраны, вызванным фотовозбуждением родопсина [84, 85].

Фотоиндуцированное высвобождение ионов из фосфолипидных пузырьков было получено и в более упрощенной системе, использующей азобензолсодержащее поверхностно-активное вещество 61 [86].



Помещение *транс*-изомера 61 в фосфолипидные пузырьки приводит к дальнейшему сжатию липосом. Это объясняется нарушением структуры мембраны за счет образования небольших каналов для прохождения воды. Фотоиндуцированная изомеризация *транс*-61 в *цис*-61 увеличивает осмотическое сжатие липосом. Это показывает, что *цис*-61 еще более увеличивает эти каналы. Фотоиндуцированное увеличение размера канала было доказано опытами по выделению бромотимолового голубого (БТГ) [86], скорость его выделения из липосом, содержащих *цис*-61, была значительно выше, чем из липосом,

содержащих *транс*-61. Очевидно, что *транс*-61, обладающий вытянутой формой, меньше нарушает структуру мембранны, чем *цик*-61.

В настоящее время признается, что перенос аминокислот через биологические мембранны сопряжен с переносом Na^+ [87]. Ряд исследователей изучали искусственный транспорт аминокислот [88—91], но они в основном использовали защищенные аминокислоты, а не свободные соединения, имеющие биологическое значение.

Бер и Лен [88] сообщили об эффективной системе транспорта свободных аминокислот. Они показали, что катионное ПАВ может осуществлять такой транспорт из внутренней основной водной фазы во внешнюю кислую водную фазу, а анионное ПАВ осуществляет перенос из внутренней кислой водной фазы во внешнюю основную. Трудность переноса аминокислот обусловлена малой липофильностью их цвиттер-ионной структуры.

Сунамото и сотр. [92] использовали фотоиндуцированную изомеризацию спиропирана 62 и мероцианина 63 для осуществления транслипосомного переноса аминокислот. В двухслойных мембранных соединение 62 обнаруживает нормальный фотохромизм (т. е. окрашивание под действием света и обесцвечивание при нагревании). После того как суспензию липосом облучали 20 мин УФ-светом и 5 мин видимым, наблюдалось значительное выделение фенилаланина из липосом. В тех же условиях в темноте спонтанного высвобождения фенилаланина не происходило. Таким образом, соединение 63 может экстрагировать цвиттер-ионные аминокислоты в фазу мембранны за счет взаимной нейтрализации зарядов друг друга, как это показано на рис. 7.

3.3. Системы с другими чувствительными функциями, переносящие ионы

В этом разделе будут рассмотрены системы ионного транспорта, использующие виды энергии, отличные от световой. Наиболее полно изученным источником энергии является кислотно-основное равновесие, но далее этот метод упоминаться не будет, так как он часто рассматривался в обзорах. Ребек и Уэтгли [93] использовали краун-эфир с «дистанционным управлением» (remote-controlled) 50, содержащий в качестве второго связывающего центра бипиридильный фрагмент. Исследование переноса ионов через жидкую мембранны (хлороформ) показало, что 50 переносит K^+ в 3,8 раза эффективнее Na^+ , а комплекс $\text{W}(\text{CO})_4$ с 50 переносит Na^+ в 1,3 раза эффективнее K^+ . Вследствие столь замечательной инверсии селективности Na^+/K^+ этим фактором можно управлять при помощи дистан-

ционного связывания и в одиночном переносчике. Таким образом, вызванное комплексообразованием изменение конформации краун-эфирного макроцикла ответственно за изменение скорости переноса ионов.

Другим интересным и полезным источником энергии может служить окислительно-восстановительная система. Шинбо и сотр. [94] разработали систему, содержащую в качестве первой водной фазы раствор $K_3Fe(CN)_6$, в качестве жидкой мембраны — раствор N,N,N',N' -тетраметил-*n*-фенилендиамина (ТМФДА) в дихлороэтане и в качестве второй водной фазы —

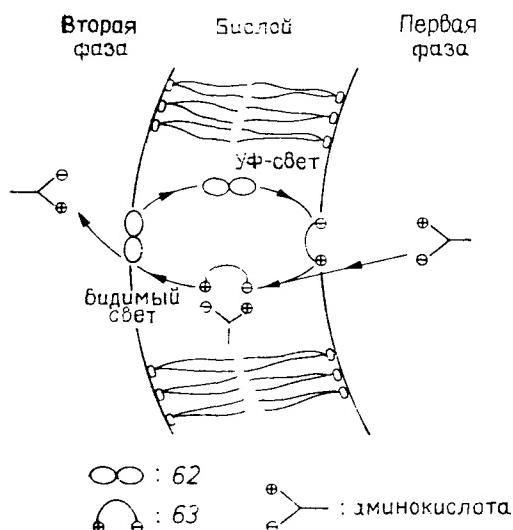
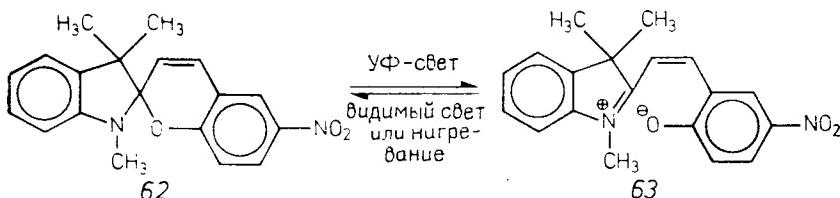
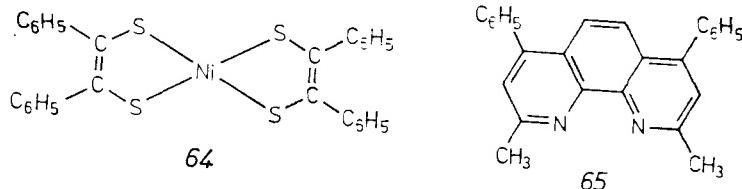


Рис. 7. Транспорт аминокислот через липосомные мембранны посредством соединения 62.

раствор аскорбиновой кислоты. При протекании на границах раздела окислительно-восстановительной реакции $TMFDA \rightleftharpoons TMFDA^{+}_{ox}$ пикрат-анион переносится из окислительной водной фазы в восстановительную водную фазу навстречу своему концентрационному градиенту. Они также показали, что в системе, содержащей в качестве первой водной фазы раствор $K_3Fe(CN)_6$, в качестве жидкой мембраны — раствор дибутилферроцена в дихлороэтане и в качестве второй водной фазы — раствор $K_4Fe(CN)_6$, за счет окислительно-восстановитель-

ных реакций осуществляется сопряженный противоток протонов и анионов (перхлорат-ионов) [94].

Вышеприведенные примеры показывают, что для связи переноса катионов с окислительно-восстановительными реакциями необходим переносчик с отрицательным зарядом в восстановленной форме и нейтральный — в окисленной. Гrimальди и Лен [95] предложили в качестве переносчика комплекс никеля 64, который удовлетворяет этому требованию. В присутствии дициклогексано-18-краун-6 (ДЦГ 18К6) соединение 64 переносит катион K^+ и электрон из восстановительной ($S_2O_4^{2-}$) в окислительную водную фазу [$K_3Fe(CN)_6$]. Аналогичным образом Мацуно и сотр. [96] при помощи батокупроина 65 осуществили сопряженный перенос Cu^{2+} , электрона и аниона из восстановительной (H_2NOH) в окислительную (O_2) водную фазу.



Редокс-переключаемый транспорт ионов осуществляется также при помощи 55 ($X=CH_2$) [69]! Поскольку окисленный бис(краун-эфир) обладает большим средством по сравнению с восстановленным монокраун-эфирам, ион K^+ быстро экстрагируется из окислительной водной фазы и переносится в восстановительную водную фазу. Показано, что взаимопревращение окисленных и восстановленных форм 55 можно осуществить электрохимическими методами [69]. Недавно Бургмайер и Мюррей [97] разработали мембрану, в которой чувствительные к окислению — восстановлению полимеры, такие, как поливинилферроцен, политетратиафульвален и полипиррол, нанесены на золотую микросетку. При помощи источника электрохимической энергии можно управлять проницаемостью аниона (Cl^-), поскольку сопротивление мембраны меняется в зависимости от приложенного напряжения.

Для pH-индукционного изменения структуры молекул-переносчиков возможно косвенно использовать разницу в величине pH. Шимидзу и сотр. [98] синтезировали полимерную мембрану 66, содержащую бутиrolактоновый фрагмент. Мембрана отличается активным и селективным транспортом катионов щелочных металлов [99]. Это вызвано обусловленным изменением pH переходом лактоиного фрагмента из циклической в ациклическую форму (рис. 8). Таким образом, при

помощи градиента рН осуществляется активный перенос ионов.

Аналогичный рН-чувствительный транспорт ионов осуществляется при помощи полимерной мембраны, содержащей аналог фенолфталеина [100]. Путем рН-индукционных изменений структуры также возможен активный перенос анионов. Известно, что N-гидроксиэтиламида группа 67 является тautомерной и в кислом растворе быстро превращается в аминоэтиловый эфир 68. Если мембраной из полимера, содержащего подобные привитые группы, разделить кислый и основной растворы, то можно ожидать, что благодаря тautомерному равновесию анион будет переходить через мембрану. Таким образом был осуществлен активный перенос Cl^- -иона из кислого в щелочной водный раствор через полимерную мембрану [101].

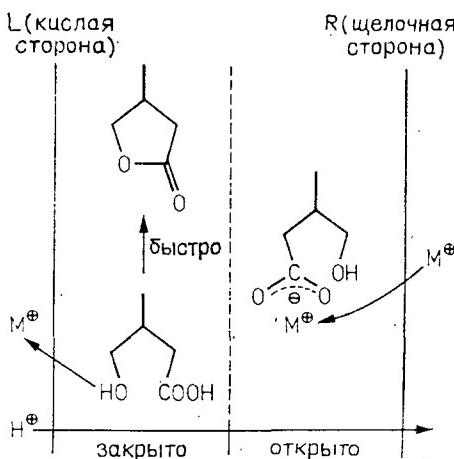
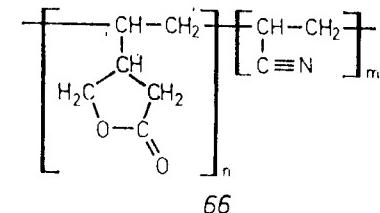
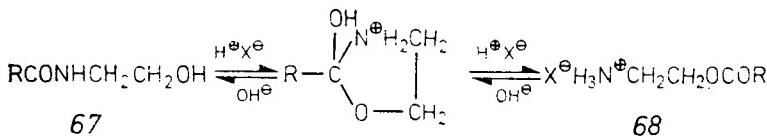


Рис. 8. Активный транспорт через лактонсодержащую полимерную мембрану.



Другой крайне интересной темой, связанной с предметом настоящего обзора, являются управляемые системы, переносящие электрон. Однако в данном обзоре невозможно осветить всю эту обширную область.

4. Заключение

С того момента, когда Педерсен в 1967 г. неожиданно открыл дibenзо-18-краун-6, стала быстро развиваться новая область — химия краун-эфиров. На начальном этапе развития основными целями исследования являлись синтез краун-эфиров, а также идентификация их комплексов с металлами и определение их характеристик. Функциональные возможности краун-

эфиров долгое время изучались менее интенсивно. Заставить краун-эфиры работать, как работают природные ионофоры в биологических системах, — вот главная цель создания краун-эфиров с функциональными группами. Основная идея создания фоточувствительных краун-эфиров имеет своим источником чувствительное поведение полиэфирных антибиотиков. Удалось добиться новых эффектов за счет объединения в одной молекуле фотоантенны, действующей как фоточувствительное спусковое устройство, и функциональной группы (краун-эфира), производящей последующие действия. Данное спусковое устройство можно заменить группой, чувствительной к pH, окислительно-восстановительному потенциалу, электрическому току, типу спектра и т. д. Более того, существуют методы передачи энергии от антенны к функциональной группе, отличные от ковалентной связи. Функциональную группу можно заменить, например, на циклодекстрин, мицеллы, мембранны, полипептиды и др. Мы надеемся, что химия чувствительных систем, включая химию фоточувствительных краун-эфиров, будет развиваться далее и эти системы найдут практическое применение.

Литература

1. Bieth J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **66**, 850 (1970).
2. Berezin I. V. et al., FEBS Lett., **30**, 329 (1974).
3. Karube I., Nakamoto Y., Suzuki S., Biochim. Biophys. Acta, **445**, 774 (1976).
4. а) Shinkai S., Ogawa T., Nakaji T., Kusano Y., Manabe O., Tertahedron Lett., **1979**, 4569; б) Shinkai S. et al., J. Am. Chem. Soc., **102**, 5860 (1980).
5. Ammon L., Shinkai S., в печати.
6. Fisher D. P. et al., J. Am. Chem. Soc., **99**, 2811 (1977).
7. Nakamura A., Aotake M., Otsuka S., ibid., **96**, 3456 (1974).
8. а) Shinkai S., Minami T., Kouno T., Kusano Y., Manabe O., Chem. Lett., **1982**, 499; б) Shinkai S. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1982**, 2741.
9. Shinkai S., Shigematsu K., Honga Y., Manabe O., в печати.
10. Wildes P. D., Pacifici J. G., Irick G., Whitten D. G., J. Am. Chem. Soc., **93**, 2004 (1971) и цитированные в этой статье работы.
11. Harberfield P. et al., J. Am. Chem. Soc., **97**, 5804 (1975).
12. а) Asano T., J. Am. Chem. Soc., **102**, 1205 (1980); б) Asano T. et al., ibid., **104**, 4900 (1982).
13. Nishimura N. et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., **49**, 1381 (1976).
14. Schanze K. S., Mattox T. F., Whitten D. G., J. Am. Chem. Soc., **104**, 1733 (1982).
15. Shinkai S. et al., Chem. Lett., **1980**, 1303.
16. Asano T. et al., J. Am. Chem. Soc., **103**, 5161 (1981).
17. Rau H., Lüddeke E., ibid. **104**, 1616 (1982).
18. а) Ueno A. et al., ibid., **101**, 2779 (1979); б) Ueno A. et al., Chem. Lett., **1979**, 841.
19. Emert J., Breslow R., J. Am. Chem. Soc., **97**, 670 (1975).
20. Ueno A. et al., Chem. Lett., **1979**, 100.
21. Ueno A. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1981**, 94.

22. Irie M., Hayashi K., *J. Macromol. Science-Chem.*, **A13**, 511 (1979).
23. Irie M. et al., *Macromolecules*, **14**, 262 (1981).
24. Blair H. S. et al., *Polymer*, **21**, 1195 (1980).
25. Irie M. et al., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **17**, 29 (1979).
26. Negishi N. et al., *Kobunshi Ronbun Shu*, **37**, 293 (1980).
27. Blasius E., Maurer P.-G., *Makromol. Chem.*, **178**, 649 (1977).
28. Bormann S. et al., *Tetrahedron*, **31**, 2791 (1975).
29. Smid J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5932 (1975).
30. Wong L., Smid J., *ibid.*, **99**, 5637 (1977).
31. Shinkai S., Kinda H., Manabe O., *ibid.*, **104**, 2933 (1982).
32. Shinkai S. et al., неопубликованные результаты.
33. Shinkai S., Honda Y., Kusano Y., Manabe O., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 848.
34. Shinkai S. et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1700 (1983).
35. Shinkai S., Ueda K., Honda Y., Manabe O., в печати.
36. a) Desvergne J.-P., Bouas-Laurent H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 403; b) Bouas-Laurent H. et al., *Pure Appl. Chem.*, **52**, 2633 (1980).
37. Yamashita I. et al., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 541.
38. Eichner M., Merz A., *ibid.*, **22**, 1315 (1981).
39. Shiga M., Takagi M., Ueno K., *Chem. Lett.*, **1980**, 1021.
40. a) Shinkai S., Minami T., Kusano Y., Manabe O., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2581 (1982); б) Shinkai S. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1851 (1983).
41. Kimura K. et al., *Chem. Lett.*, **1979**, 611.
42. Maeda T., Kimura K., Shono T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3506 (1982).
43. Mollison P. R., Turter M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1818.
44. Shinkai S. et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3279.
45. a) Shinkai S., Ogawa T., Kusano Y., Manabe O., *Chem. Lett.*, **1980**, 283; б) Shinkai S. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 111 (1981).
46. Shinkai S. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1960 (1982).
47. Blank M. et al., *Science*, **214**, 70 (1981).
48. a) Choy E. M. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7085 (1974); б) Cussler E. L., *Am. Inst. Chem. Eng. J.*, **17**, 1300 (1971).
49. Wierenga W. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1334 (1979).
50. Frederick L. A. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1211.
51. Shinkai S. et al., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4463 (1980).
52. Shinkai S., Minami T., Kusano Y., Manabe O., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1967 (1982).
53. Yamazaki N. et al., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2429.
54. Kubokawa H. et al., *Chem. Lett.*, **1982**, 1937.
55. Yamazaki N. et al., *J. Macromol. Sci.-Chem.*, **A13**, 321 (1979).
56. Gardner J. O., Beard C. C., *J. Med. Chem.*, **21**, 357 (1978).
57. Hiratani K. et al., *Chem. Lett.*, **1980**, 477.
58. Hiratani K., *ibid.*, **1981**, 21.
59. Rebek J. Jr., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4333 (1979).
60. Van Bergen T. J., Kellogg R. M., *ibid.*, **33**, 3882 (1977).
61. De Vries J. G., Kellogg R. M., *ibid.*, **101**, 2759 (1979).
62. Behr J.-P., Lehn J. M., *J. Chem. Commun.*, **1978**, 143.
63. Shinkai S. et al., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1539 (1983).
64. Thanabal V., Krishnan V., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3643 (1982).
65. Chao Y., Cram D. J., *ibid.*, **98**, 1015 (1976).
66. Matsui T., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1115.
67. Lehn J. M., Sirlin C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 949.
68. Minami T., Shinkai S., Manabe O., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 5167.
69. Shinkai S. et al., *Chem. Lett.*, **1983**, 747, а также неопубликованные результаты.
70. Warshawsky A., Kahana N., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2663 (1982).
71. Brown H. S. et al., *J. Org. Chem.*, **45**, 1682 (1980).

72. Schröder G., Witt W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 311 (1979).
73. Pressman B. C., *Ann. Rev. Biochem.*, **45**, 501 (1976).
74. Westly J. W., *Ann. Rev. Med. Chem.*, **10**, 246 (1975).
75. Kobuke Y. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7414 (1976).
76. Kirch M., Lehn J.-M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **14**, 555 (1975).
77. Lamb J. D. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6820 (1980).
78. Shinkai S. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 375.
79. Shinkai S., Shigematsu K., Sato M., Manabe O., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 2735.
80. Kumano A. et al., *Chem. Lett.*, **1983**, 1327.
81. Ebrey T. G., Honig B., *Quat. Rev. Biophys.*, **8**, 129 (1975).
82. Montal M., *Biochim. Biophys. Acta*, **559**, 231 (1979).
83. Kaupp U. B. et al., *ibid.*, **552**, 390 (1979).
84. O'Brien D. F., *Photochem. Photobiol.*, **29**, 679 (1979).
85. Tyminski P. N. et al., *Biochemistry*, **21**, 1197 (1982).
86. a) Kano K. et al., *Chem. Lett.*, **1980**, 421; b) Kano K. et al., *Photochem. Photobiol.*, **34**, 332 (1981).
87. Ring K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **9**, 345 (1970).
88. Behr J.-P., Lehn J.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6108 (1973).
89. Newcomb M. et al., *ibid.*, **101**, 4941 (1979).
90. Maruyama K. et al., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2001 (1981).
91. Tsukube H., *ibid.*, **22**, 3981 (1981).
92. Sunamoto J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5502 (1982).
93. Rebek J., Jr., Wattley R., *ibid.*, **102**, 4853 (1980).
94. a) Shinbo T. et al., *Nature*, **270**, 277 (1977); b) Shinbo T. et al., *Chem. Lett.*, **1979**, 1177.
95. Grimaldi J. J., Lehn J.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1333 (1979).
96. Matsuo S. et al., *Chem. Lett.*, **1981**, 1543.
97. Burgmayer P., Murray R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6139 (1982).
98. Shimidzu T. et al., *Makromol. Chem.*, **178**, 1923 (1977).
99. Shimidzu T. et al., *Macromolecules*, **14**, 170 (1981).
100. Shimidzu T. et al., *Polymer J.*, **12**, 363 (1980).
101. Ogata N. et al., *J. Polymer Lett. Ed.*, **25**, 1419 (1980).

**Моделирование биоорганических реакций.
Катализ стероспецифических реакций
комплексами хиральных нейтральных лигандов
как модель ферментативного катализа**

Ричард М. Келлог

*Richard M. Kellogg, Department of Organic Chemistry, University of Groningen,
Nijenborgh 16, 9747 AG Groningen/Netherlands*

1. Введение

В 1926 г. Леопольд Ружичка, произнося речь по случаю вступления в должность профессора органической химии Уtrechtского университета, сказал: «*Итак, конечная цель исследования, по крайней мере части материалов методами органической химии, — дать ясный и понятный с естественно-научных позиций ответ на вопрос, глубоко волнующий человечество: что лежит в основе жизненных процессов? Пути и возможности химического исследования для достижения этой цели весьма разнообразны. Важно не только то, что непосредственно ведет к главной цели. Решению крупных задач иногда могут неожиданным образом способствовать детали, кажущиеся второстепенными*» [1].

Эти слова верны и в настоящее время. Однако за годы, прошедшие с тех пор, мы значительно продвинулись вперед. Достигнут этап, когда сплав знаний механизма действия и структуры биологических макромолекул с искусством органического синтеза и глубоким пониманием механизмов органических реакций может быть отлит в формы синтезированных нами молекул, выполняющих заданные им функции.

К этой цели ведут разные пути. Однако в данном обзоре по причине ограниченности предмета лишь «современным состоянием проблемы» и его небольшого объема мы коснемся одного аспекта подобных работ. Речь пойдет о биоорганическом моделировании определенных ферментативных процессов с помощью малых молекул как природных, так и синтетических соединений, обладающих способностью, подобно ферментам, быстро и обратимо связывать субстрат. Учитывая тематику настоящей монографии, будут рассматриваться почти исключительно макроциклы, способные, как правило, различать энантиомеры потенциального субстрата.

До настоящего времени почти все усилия были сосредоточены на разработке синтетических систем, способных имитировать селективность и (или) скорость ферментативных процессов. В данном обзоре эти работы будут частично рассмотрены. Однако предварительно следует сделать несколько

замечаний. Избрав путь конструирования и синтеза «искусственных ферментов», следует избегать слепого и бездумного подражания природе. Синтетический подход требует радикальных и в то же время творческих нововведений. Например, невозможно легко синтезировать длинный полипептид с заданным числом аминокислот и заранее известными свойствами. Следует использовать другие пути. На современном этапе развития органического синтеза использование молекул, гораздо меньших, чем ферменты, является практически вынужденным. Часто может быть разработана достаточно гибкая стратегия синтеза ковалентно связанных органических молекул с молекулярным весом от одной десятитысячной до одной тысячной веса ферментов. Это означает утрату части структуры фермента, однако остается спорным, избыточна для учета химии катализируемой реакции эта информация или необходима.

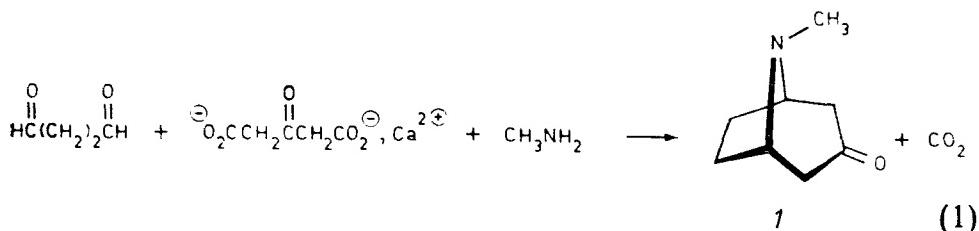
Дальнейшее, часто неизбежное упрощение заключается в использовании вместо воды органических растворителей. Однако определенным обоснованием столь прагматичного обрата действий является наличие во многих ферментах гидрофобных «карманов», где находятся активные центры и практически нет воды [2].

Последствия использования молекул, гораздо меньших, чем обычные ферменты, даже если желаемого катализитического эффекта можно достичнуть, будут, несомненно, сказываться как на скорости, так и на селективности реакций. Однако можно получить химически интересную и полезную систему и смириться со значительным уменьшением скорости по сравнению с ферментом. Абсолютная специфичность по отношению к субстрату, как правило, также не обязательна. Чаще всего желательным является взаимодействие со всем *семейством* структурно близких соединений, и поэтому структурное соответствие должно иметь некоторый «люфт». Необходимым является четкое распознавание реакционного центра, если их имеется несколько, а также хорошее хиральное различие энантиомерных субстратов. Не следует недооценивать трудностей в достижении компромисса между этими требованиями и реальными возможностями.

Для получения некоторых указанных выше необходимых свойств должна быть реализована одна сторона химии ферментов, а именно: поверхность, на которой идет катализируемая реакция, должна быть комплементарна (за счет правильного расположения водородных связей, оптимальной ориентации зарядов, рельефа напряжения и т. д.) ее *переходному состоянию* [3, 4]. Это, несомненно, обеспечивается огромной структурой фермента, усовершенствованного в процессе биологической эволюции; оптимальной комплементарности гораздо

труднее добиться в небольшой синтетической структуре. Проблема комплементарности будет основным барьером, препятствующим достижению каталитических эффектов, сравнимых с эффектами ферментов.

Последнее замечание общего характера связано с эволюцией. Большинство биохимически катализируемых процессов обладают важным качеством спонтанности, т. е. большинство из них, если не все, идут также и в отсутствие ферментов. В этой связи вспоминается замечательный спонтанный характер циклизации эпоксида сквалена в ланостерин [5], а также менее сложный стереохимически, но столь же впечатляющий синтез тропинона (1) по Робинсону [уравнение (1)] [6].

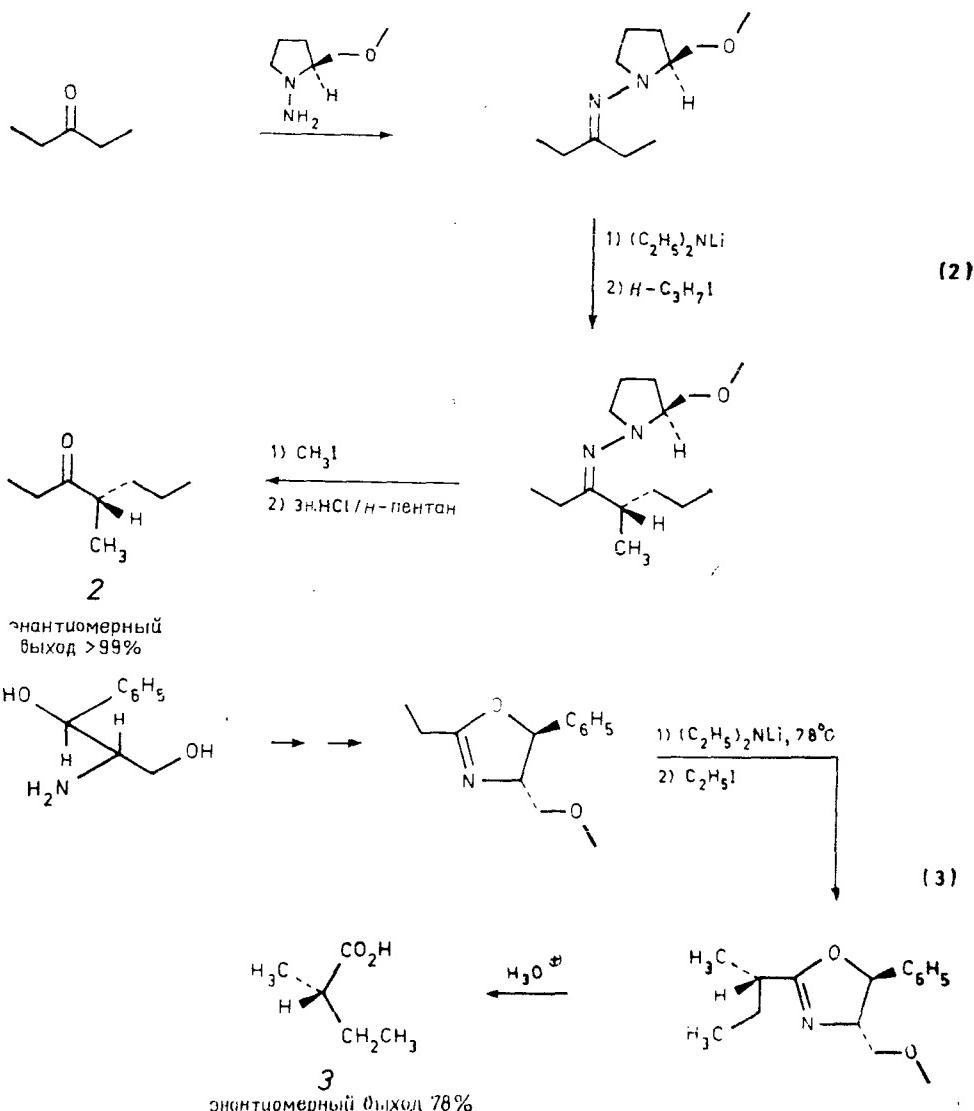


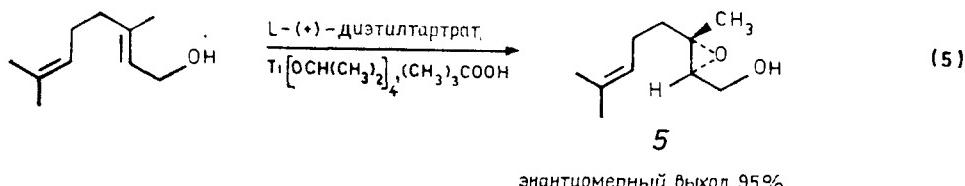
Суть заключается в том, что в ряде ферментативных процессов активные компоненты и сами по себе способны вступать в целевую реакцию. Эти компоненты оказались включенными в пептидную цепь, образуя фермент, который в ходе эволюции стал весьма эффективным. Эта связь химии с эволюцией детально обсуждена Виссером [7]. Подобные соображения имеют принципиальное значение в случае коферментов, которые служат особенно излюбленными объектами модельных исследований и будут рассматриваться в этом обзоре в дальнейшем. Отсюда следует вывод, что моделирование ферментативных процессов осуществляется легче, если химизм указывает на возможность спонтанного протекания реакции. Хотя это утверждение и звучит тривиально, тем не менее в ряде экспериментов с коферментами имела место путаница, обусловленная их неверным замыслом (как, например, в случае биотина, которому постоянно приписывалась не свойственная ему роль активатора) [7а, 7б, 8].

2. Энантиоселективные реакции

В данном обзоре будет рассматриваться в основном вопрос, как при помощи макроциклических систем можно осуществить энантиоселективные реакции. Макроциклы привлекательны для решения этой задачи, поскольку они позволяют задать структуру комплекса, приводящего к реакции. Однако в макроциклах не заключено какое-то колдовство; в последние годы был разработан ряд высокоэнантиоселективных реакций, ис-

пользующих тщательно сконструированные не макроциклические системы. Четыре подобных примера иллюстрируются уравнениями (2) — (5). Несомненно, что большая доля успеха этих реакций обусловлена хелатированием, придающим жесткость в переходном состоянии реакции. Отсюда следует извлечь важный урок, что даже при помощи малых молекул, используя относительно небольшие функциональные группы, не предъявляющие жестких стерических требований, удается достичь хорошей или даже превосходной энантиоселективности в столь различных реакциях, как образование связей углерод — углерод (2, 3) [9, 10] или сера — углерод (4) [11], а

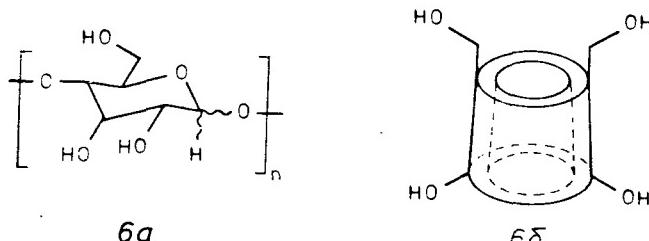




также эпоксидирование аллиловых спиртов (5) [12]. Различия в свободной энергии между диастереомерными переходными состояниями невелики — для 80 %-ного энантиомерного выхода составляют около 2 ккал/моль, что показывает, сколь многое можно достичь за счет совокупного действия различных слабых взаимодействий.

3. Циклодекстрины

Циклодекстрины представляют собой циклические олигомеры глюкозы (*6a*) цилиндрической формы, приближенно показанной схемой *6b*, с первичной гидроксильной группой у более суженного конца цилиндра (большинство гидроксильных групп на рисунке не показано). Внутренняя область по сравне-



нию с водой относительно мало полярна и достаточно велика [для α -цикло декстрина внутренний диаметр равен 4,5 Å, а глубина — около 6,7 Å (содержит шесть фрагментов глюкозы, соединенных α -гликозидными связями), а для β -цикло декстрина (название возникло по недоразумению), являющегося гептамером глюкозы [13], внутренний диаметр составляет около 7,5 Å] для размещения неполярных гостей соответствующего размера, например производных бензола.

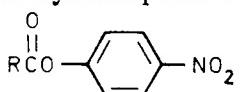
Эти формы являются идеальной основой для синтеза «моделей ферментов», поскольку могут использовать природные соединения, обладающие способностью к комплексообразованию. Разработаны поразительно эффективные методы относитель-

но селективной функционализации первичных гидроксильных групп, позволяющие вводить разнообразные катализически активные заместители. В некоторых случаях осуществлялись распознавание энантиомеров или энантиоселективный синтез [14]. Все эти работы широко и квалифицированно обсуждались в обзорах [15] и здесь рассматриваться не будут.

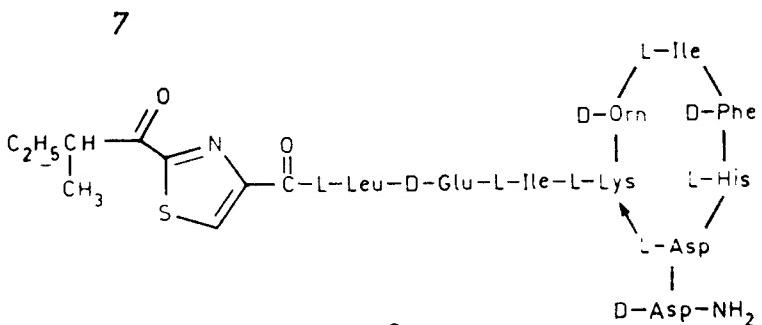
Применение циклодекстринов налагает некоторые ограничения. Наличие многих гидроксильных групп затрудняет селективную функционализацию. Более того, гликозидные связи устойчивы только в нейтральных или щелочных растворах, что определенным образом ограничивает область изучаемых реакций.

4. Пептиды

В контексте рассматриваемых в данной главе вопросов должны быть упомянуты и небольшие пептиды (не ферменты), применяемые для катализа органических реакций, хотя они и не являются макроциклами. Основной интерес привлекают реакции гидролиза, аналогичные катализируемым, например химотрипсином [16]. В подобных исследованиях обычно используются активированные сложные эфиры, чаще всего *n*-нитрофеноляты (7), гидролизующиеся с легко измеримыми скоростями в слабощелочных растворах или в присутствии различных нуклеофилов.

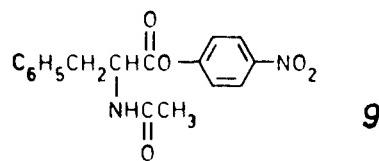


7

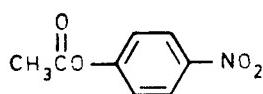
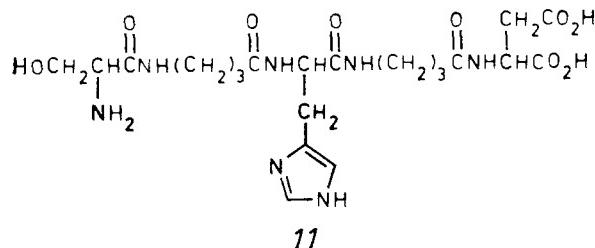
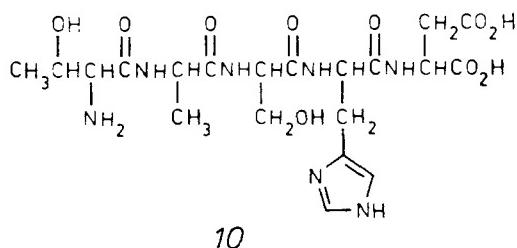


8

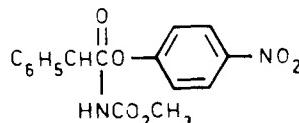
В одной из первых работ было установлено, что выпускаемый промышленностью бациллацин (8), циклический антибиотик [17] (приведена структура бациллацина F), гидролизует L-9 вдвое быстрее, чем D-9 [18]. Соответствующие энантиомеры аланина селективностью не обладали. По-видимому, в гидролизе участвует имидазольная группа гистидина, но вследствие сложности структуры пептида определить источник энантиоселективности не представляется возможным.



При использовании пентапептидов *10* и *11*, которые содержат и гистидин, и серин (оба имеются в активном центре катализатора гидролиза β -химотрипсина), также наблюдалось небольшое ускорение реакции. Константа каталитического гидролиза *n*-нитрофенилацетата (*12*) при использовании *10* в 16 раз больше константы для имидазола, а при использовании *11* — в 24,5 раза больше [19]. Вся умеренность этих каталитических эффектов видна лишь в сравнении с α -химотрипсином, для которого константа каталитического гидролиза *12* в 10^4 раз больше аналогичной константы для имидазола. При использовании полипептида *11* в реакции гидролиза энантиомеров *13* имеет место неплохое хиральное распознавание; каталитическая константа гидролиза β -энантиомера *13* в 26 раз больше константы каталитического гидролиза гистидина, а для α -энантиомера — в 19 раз больше. И в этом случае также невозможно установить структурную основу этих различий в скоростях гидролиза.

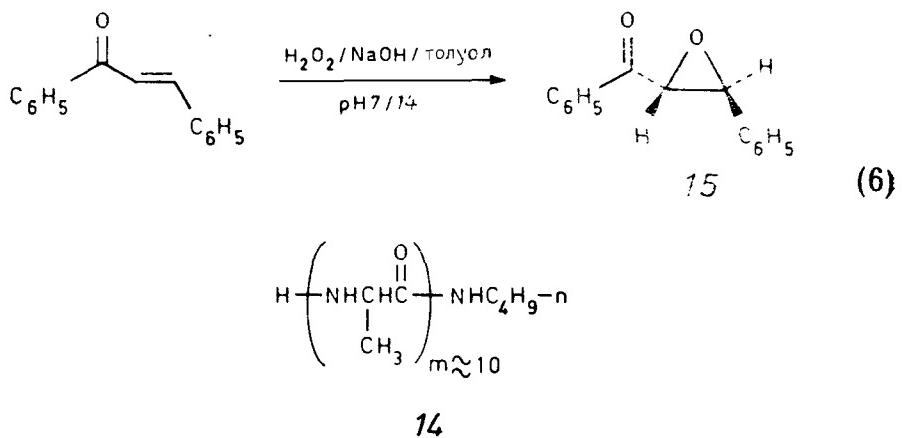


12

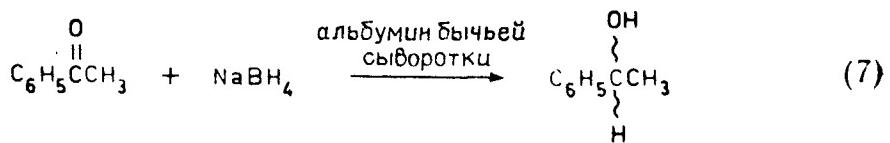


13

Природные пептиды можно использовать для катализа не только реакций гидролиза. Хотя данный обзор и не является исчерпывающим, следует обратить внимание, например, на то, что в реакции эпоксидирования α,β -ненасыщенных кетонов щелочным раствором пероксида водорода [уравнение (6)] полипептид 14 служит эффективным катализатором, приводящим к образованию 15 с энантиомерным выходом вплоть до 93% [20].

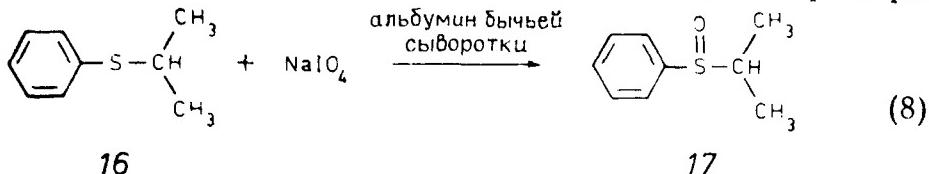


Более крупный пептид, такой, как альбумин бычьей сыворотки с молекулярным весом 66 000 и тремя связывающими центрами, катализирует реакции окисления и восстановления. В присутствии стехиометрического количества альбумина бычьей сыворотки ацетофенон востанавливается борогидридом натрия в 1-фенилэтанол с энантиомерным выходом до 78% [уравнение (7)] [21]. В ходе реакции ацетофенон связан в прочный комплекс с пептидом.



Аналогичным образом в присутствии стехиометрического количества альбумина бычьей сыворотки сульфид 16 окисляется NaIO_4 в сульфоксид 17 [уравнение (8)] с энантиомерным выходом 81% [22]. Примерно такие же данные были получены при окислении сульфоксида в ахиральный сульфон [22]. В этих опытах с использованием альбумина бычьей сыворотки также отсутствует структурная основа понимания наблюдавшейся

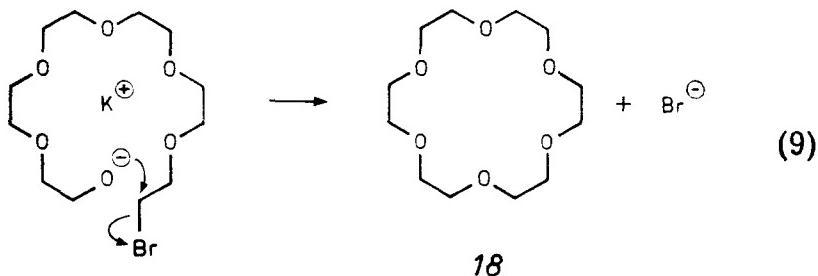
энантиоселективности. Да и сами реакции, по крайней мере на данной стадии исследования, не носят общего характера.



5. Каталитически активные синтетические макроциклы

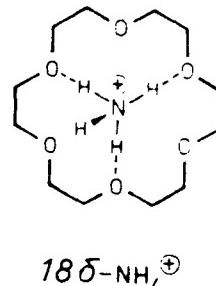
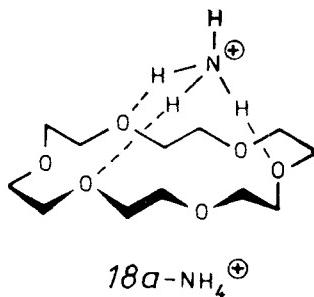
5.1. Краун-эфиры — общие замечания по конструированию

Вслед за разработкой эффективных путей синтеза макроциклических краун-эфиров [уравнение (9) изображает синтез 18-краун-6 (18)] были начаты интенсивные исследования фак-



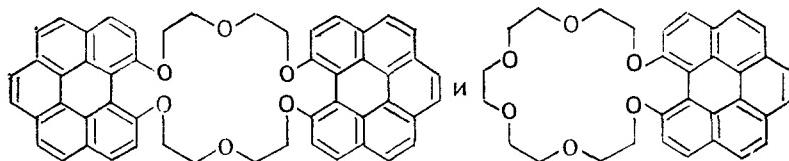
торов, влияющих на их способность к комплексообразованию [23]. Успех этой работы или, лучше сказать, возможность ее проведения определяется доступностью методов синтеза, главным образом «матричных» [24]. Величайшим преимуществом краун-эфиров является возможность синтетическими методами рационально значительно менять их структуру. Этого гораздо труднее достичь в случае циклодекстринов или, например, макролидных антибиотиков, обладающих великолепными комплексообразующими свойствами, но содержащими обычно так много функциональных групп, что селективная модификация одного данного заместителя практически невозможна. Кроме того, количество самого материала часто недостаточно.

Классическая модель связывания иона краун-эфиром включает трехточечное связывание, как показано на примере комплекса иона аммония $18a\text{-NH}_4^+$ (вид сверху — $18b\text{-NH}_4^+$) [25]. Наиболее логичный метод конструирования краун-эфиров, способных моделировать химию ферментов, состоит в допущении верности модели трехточечного связывания, использовании в качестве гостя иона аммония с радикалом R, который должен подвергнуться реакции, и затем необходимой модификации периферии структуры краун-эфира.

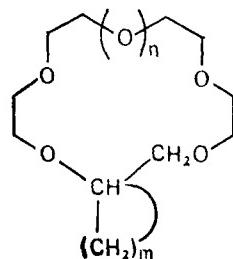


Именно последний аспект, модификация периферии краун-эфира, будет рассматриваться в первую очередь. До настоящего времени было разработано три основных пути синтеза *хиральных краун-эфиров*^{*}, содержащих на периферии каталитически активные группы. Крам блестяще использовал легко разделяемый на оптические изомеры бис- β -нафтол (19) в качестве

* В последнее время опубликован ряд работ, посвященных синтезу хиральных макроциклов. Ямамото и Окамото синтезировали хиральные краун-эфиры с 4,4'-бифенантрильным фрагментом

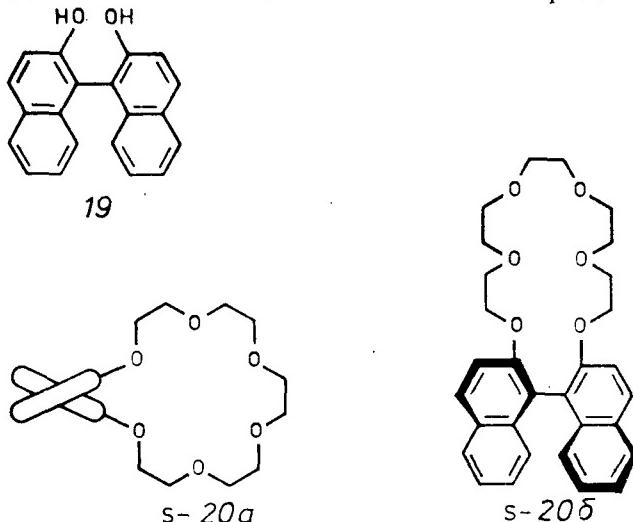


(Yamamoto M., Noda K., Okamoto Y., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 1065) и с этиленовым мостиком

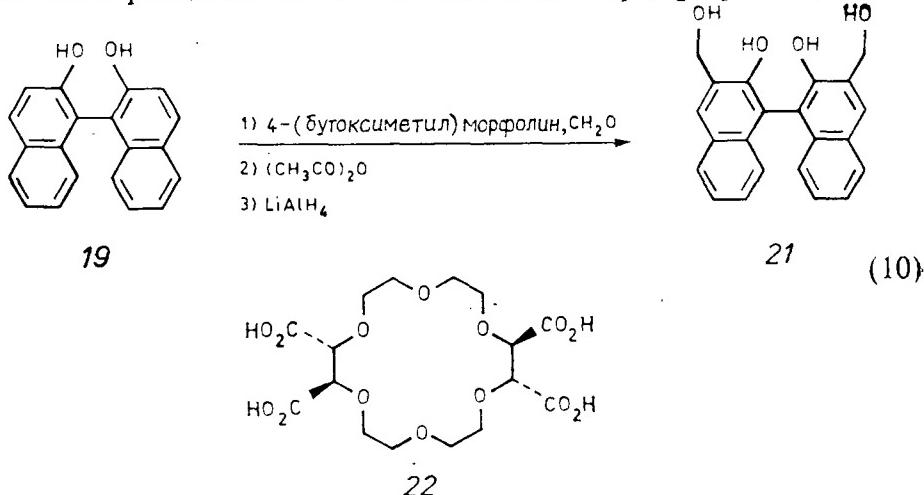


(Yamamoto M., Noda K., Okamoto Y., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 1421). Синтезированы также краун-эфиры с 5,6,11,12-тетрагидро-5,11-метандибенз[а,е]циклооктеновым фрагментом в качестве хирального центра (Nacimura K., Fukunaga R., Yamada M., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 1560) и макроцикл с краун-эфирным и циклофановым фрагментами (Saigo K., Lin-Ru-Jang, Kubo M., Youda A., Hasegawa M., Chem. Lett., 1986, 519). Синтез новых девяти хиральных макроциклов описан Крамом [Artz S. P., de Grandpre M. P., Cram D. P., J. Org. Chem., 50, 1486 (1985)]. Связь между хиральностью и фотоизомеризацией рассматривается в монографии Линдстена (Lindsten G., Big-crown ethers — synthesis, photoisomerisation and chirality, Göteborg, Chalmers Univ. Technol. and Univ. Göteborg, 1985, 98 pp.). — Прим. перев.

хирального компонента при синтезе краун-эфиров, например **20** (**20a** и **20b** — это различные проекции), получаемого из катионной соли бисфенолята **19** и бистозилата пентатиленгликоля [26]. Перекрученность бинафтильной связи придает системе



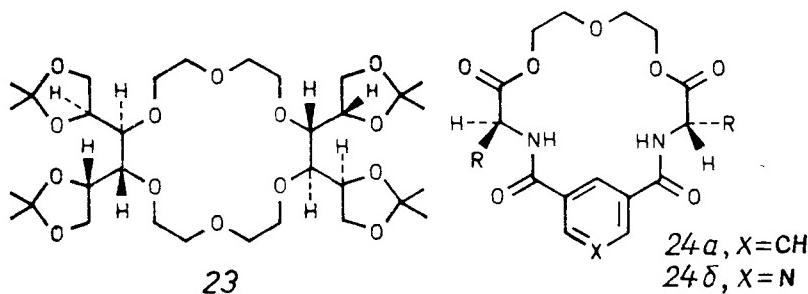
сильно хиральный характер. За нарушение классической структуры краун-эфира и введение двух фенольных атомов кислорода с пониженной основностью приходится платить небольшим уменьшением комплексообразующей способности. Введение дополнительных цепей, которые могут содержать катализически активные группы, осуществляется при помощи двойной реакции Манниха соединения **19** с его последующим ацетилированием и гидролизом посредством LiAlH_4 с получением бисгидроксиметильного производного **21** [уравнение (10)], которое легко разделяется на оптические изомеры [27].



Другой подход, развиваемый группой Лена [28], требует менее резкого искажения структуры краун-эфира. Например, в соединении 22, полученном из L-винной кислоты, сохранена периферия 18-краун-6, и имеются четыре положения для присоединения функциональных групп. Можно использовать также D-энантиомер винной кислоты, что расширяет синтетические возможности замены заместителями [29].

Другой подход к синтезу хиральных краун-эфиров, также обладающих потенциальными возможностями применения в качестве катализаторов, разрабатывавшийся первоначально группой Стоддарта [30], заключается во введении остатков сахаров*. Примером одного из многих соединений подобного типа (полученного по матричной реакции Вильямсона) может служить соединение 23, синтезированное из D-маннита.

В работах автора разрабатываются методы синтеза сильно модифицированных краунподобных систем, в которых хиральными компонентами являются аминокислоты [31]. Общий тип структуры показан на схемах 24a и 24б. В данном случае макроциклическая система краун-эфира сильно нарушена введе-



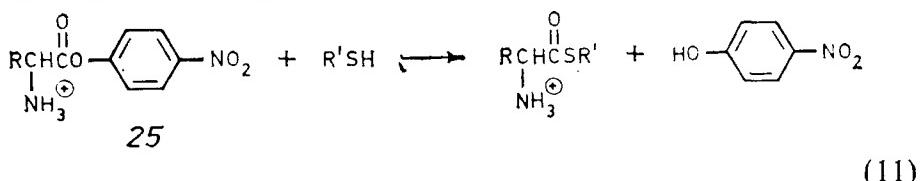
нием дополнительных заместителей и гетероатомов (амидные атомы азота, простые и сложноэфирные атомы кислорода) с пониженней основностью.

Применение этих и аналогичных им систем в катализических реакциях будет рассматриваться в последующих разделах. Прежде чем обсуждать химизм, следует обратить внимание на одну структурную особенность этих соединений, а именно: соединения 20 и 22–24 обладают осьми симметрии C_2 , т. е. их поверхности гомотропны. Хотя данная особенность и не является обязательной, интерпретация процессов комплексообразования и химического взаимодействия сильно упрощается, если обе поверхности реагирующего макроцикла идентичны.

* Синтез макроби- и полициклических полиэфиров из углеводов описан в докладе Стоддарда и сотр. (Stoddard J., Fuller St. E., Doughty S. M., Ning P. C., Williams M. K., Williams D. J., Alwood B. L., Slawin A. M., Golquhon H. M., Org. Synth. Proc. 5 IUPAC Symp., Freiburg, 27–30 Aug. 1984, Oxford, 1985, p. 295). — Прим. перев.

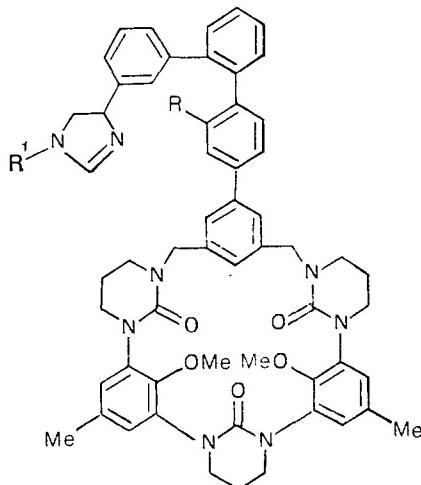
5.2. Производные краун-эфиров, моделирующие протеазы

Протеазы, подобные папаину [32], в качестве активного нуклеофила содержат цистeinовый атом серы [33] и связывают субстрат в глубокой «впадине». Использование для связывания вместо этой «впадины» краун-эфирного цикла, а в качестве субстрата соли аммония, образующей трехточечную связь с атомами кислорода краун-эфира, а также введение атома серы в положение, нужное для атаки на активированную карбонильную группу в аммонийном субстрате [аммонийные соли активированных эфиров аминокислот (25), как показано в уравнении (11), являются идеальными], позволяют создать потенциальную синтетическую протеазу или по крайней мере синтетическую трансцилазу*.



Наиболее полно исследованную систему такого типа (26а представляет собой S-энантиомер) синтезировали и исследовали Крам и сотр. [26]. Ранее было установлено, что диметильные производные (26б) образуют в хлороформе при 25°C

* Крам и сотрудники недавно синтезировали макроцикл с трансцилазной активностью



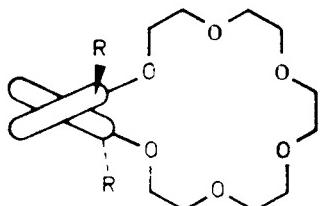
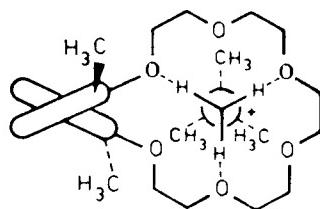
$R \equiv CH_3OH$. $R^1 \equiv H$. т. пл. 270—290 °C (разл.) (моногидрат)

$R = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OMe}$, $R^1 = \text{CPh}_3$

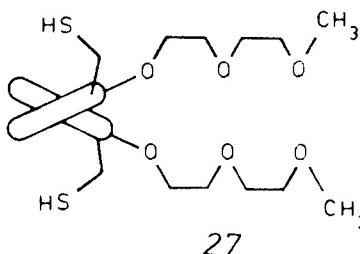
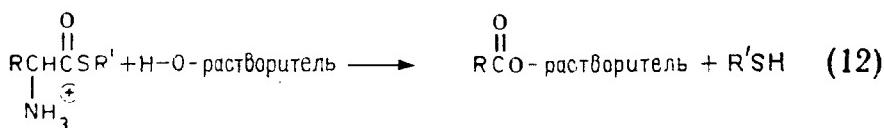
$R = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OMe}$, $R' = \text{CH}_2\text{N}_3$
 $R = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OMe}$, $R' = \text{H}$, т. пл. 235—255 °C (разл.) (моногидрат)

[Cram D., Lam P., Yuk-Sun, Tetrahedron, 42, 1607 (1986)]. — Прим. перев.

комплекс при помощи трехточечного связывания с пикратом *трет*-бутиламмония со свободной энергией комплексообразования $G^\circ = -6,4$ ккал/моль [$26\delta(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+, \text{Pic}^-$]. Ожидается, что $26a$ с боковыми заместителями CH_2SH будет образовывать аналогичные комплексы*.

 $26a, R = \text{CH}_2\text{SH}$ $26\delta, R = \text{CH}_3$  $26\delta - (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+$

В отдельных экспериментах с использованием в качестве тиола $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ установлено, что, по крайней мере при малых концентрациях, единственным кинетически обнаруживаемым нуклеофилом в реакции тиолиза 25 является тиолят-анион $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$, и буферный эффект в использовавшихся смешанных органических растворителях отсутствует. Однако наблюдаемые скорости реакций, измеренные в зависимости от величины pH по появлению *n*-нитрофенола или фенолята, являются скорее скоростями трансацилирования [уравнение (11)], чем последующего медленного сольволиза [уравнение (12)].

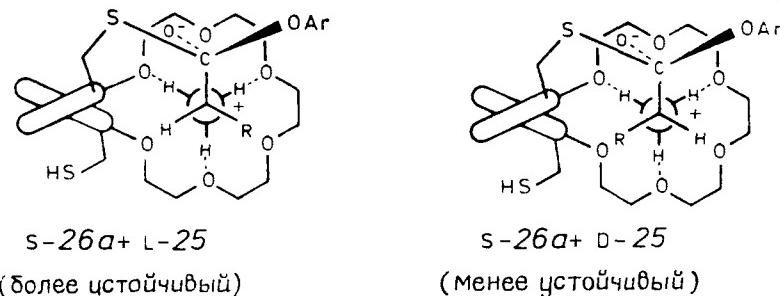
 27

Влияние циклической структуры лучше всего оценить, сравнивая константы скорости реакции персацилирования, получен-

* Краткий обзор методов синтеза пептидов, имитирующих ферментативные процессы, с использованием в качестве катализаторов краун-эфиров, содержащих две тиольные группы, приведен в работе: Омияма М., Қагаку то көгө (Chem. and Chem. Ind.), 1986, 168. — Прим. перев.

ные при реакции с *26a* и открытоцепным аналогом (*27*) (показан S-энантиомер). Так, в реакции переацилирования *n*-нитрофенолятов солей аминокислот при температуре 25 °C в смеси 20% C₂H₅OH с CH₂Cl₂ при условии равенства pK *26a* и *27* циклическое соединение *26a* всегда реагировало быстрее, чем открытые 27. Так, для реакции L-25a [R = (CH₃)₂CHCH₂—] *k*_{26a}/*k*₂₇ = 1170, а для 25б [R = (CH₃)₂CH—] *k*_{26a}/*k*₂₇ = 160 и для 25а [R = C₆H₅CH₂—] *k*_{26a}/*k*₂₇ = 490, что является типичным примером наблюдавшейся разницы в скоростях.

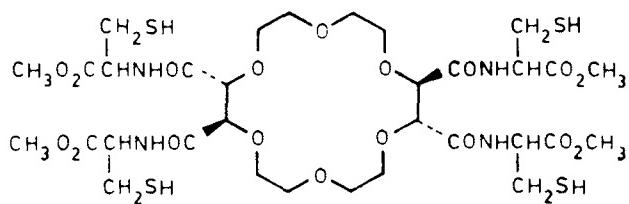
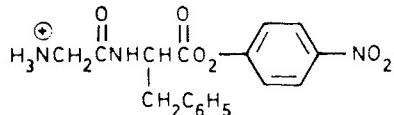
Циклическая структура соединения *26a* не только дает увеличение скорости, но также обеспечивает и стерическое распознавание, поскольку с увеличением размера группы R в соединениях 25 скорости переацилирования уменьшаются. Скорость реакции для 25в [R = (CH₃)₂CH—] заметно ниже, чем для 25г (R = CH₃), причем в зависимости от реакционной серии наблюдаются различия в скоростях в 30—300 раз. Эти эффекты, по-видимому, объясняются тем, что тетраэдрические интермеди-



аты, образованные S-26a и R-25 (или R-26a и L-25), более комплементарны структуре макроцикла, чем тетраэдрические интермедиаты, образованные R-26a и L-25 (или S-26a и L-25). На схемах показаны наиболее стерически вероятные диастереоизомеры тетраэдрических интермедиатов. Исследование молекулярных КПК-моделей показывает, что имеет место определенное соответствие тетраэдрических интермедиатов структуре макроцикла.

Рациональное конструирование комплексов на основе данных о стерических взаимодействиях, полученных при помощи молекулярных КПК-моделей, позволило синтезировать катализатор, что дает право с оптимизмом смотреть в будущее. Однако предстоит решить проблемы усиления катализитического эффекта и обрачиваемости катализатора. Действительно, в описываемых реакциях «катализатор» брался в 50-кратном избытке.

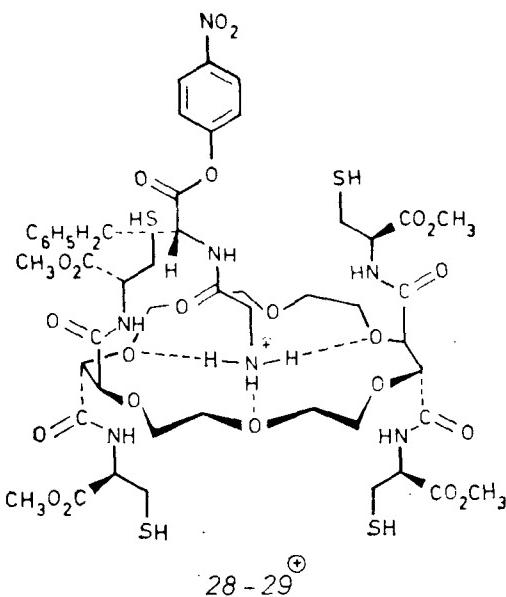
Для аналогичной реакции переацилирования использовались краун-эфиры, полученные на основе винной кислоты (см. 22) [34].

28 (*L*-цистеиновое производное)

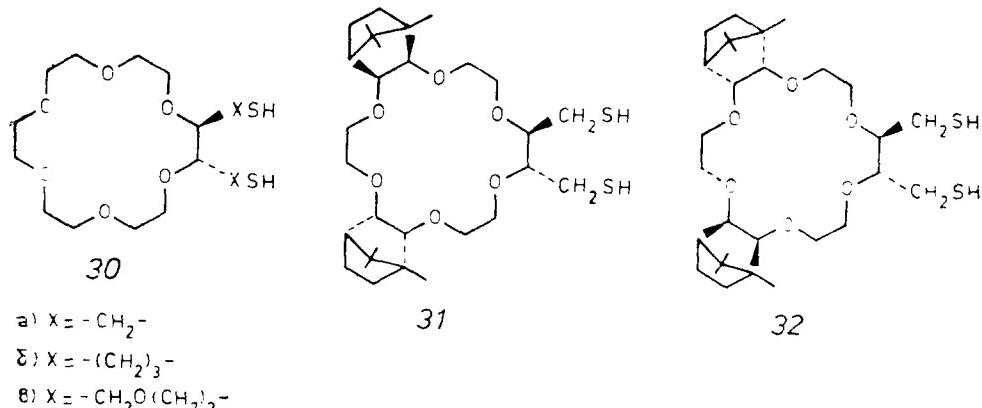
29

В качестве модели папаина служит тетрацистеиновое производное 28. Поскольку в этом соединении периферия, присущая 18-краун-6, не нарушена, следует ожидать прочного комплексообразования с аммониевыми ионами. И действительно, при взаимодействии с гидробромидами *n*-нитрофениловых эфиров аминокислот наблюдалось переацилирование. Вследствие большой длины цистинильных заместителей активированная сложноэфирная группа субстрата должна быть весьма удалена от аммонийного центра. Это легко достигается при использовании в качестве субстратов дипептидов, например *n*-нитрофенилового эфира гидробромида глицинил-*L*-фенилаланина (29), который, по-видимому, перед тиолизом связывается с 28, как показано на схеме. В системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (97,9—2,0—0,1) *L*-энантиомер 29 вступает в реакцию с 28 примерно в 50 раз быстрее, чем *D*-энантиомер 29. По всей вероятности, *L*-29 лучше соответствует полости 28. Однако детальный анализ стерических эффектов затруднителен. Как показывает торможение реакции в присутствии КBr, конкурирующим с 29 в процессе комплексообразования с 28, тиолиз, несомненно, идет в комплексе, а не вне его. Бензилирование тиольных групп полностью уничтожает катализическую активность 28.

При использовании соединения 28, так же как и бинафтильной системы 26, нет обращения «катализатора», поскольку он берется в большом избытке, чтобы можно было измерить скорость реакции. К сожалению, имеющиеся в соединениях 26 и 28 тиольные группы не участвуют в комплексообразовании. В соединении 28 конформационная гибкость цистинильного заместителя снижает, по-видимому, эффективность катализа, хотя хорошая комплексообразующая способность и высокое содержание аминокислот придают ему «ферментоподобный» характер.

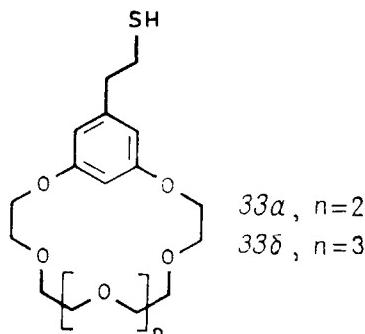


Катализируемые тиольной группой реакции переацилирования изучались также при помощи краун-эфирных систем *30a*—*30c*, *31* и *32* [35, 36]. Последние два соединения содержат особенно большие хиральные группы, встроенные в периферию. Кинетические данные, полученные при использовании этих со-



единений, аналогичны полученным для *26a* и *28*; также наблюдается ускорение реакции. Хиральная селективность довольно умеренна и не превышает 2 для *L*- и *D*-изомеров *25*. Скорее всего, что слишком большая конформационная свобода этих соединений не способствует эффективному хиральному распознаванию.

Автором [37] разработаны методы синтеза краун-эфиров, аналогичных 33 на основе резорцина. Установлено, что эти соединения образуют комплекс с солями аммония, и в происходя-

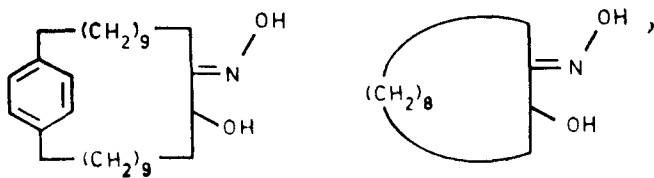


щих конформационных перегруппировках фенильный цикл выполняет роль «шарнира», благодаря которому катализически активная тиольная группа меняет свое положение по отношению к макроциклу. В настоящее время изучаются реакции переацилирования с использованием этих соединений.

5.3. Циклические углеводородные системы, моделирующие протеазы

Краун-эфирные системы обычно хорошо связывают в своей полости ионы. Кроме того, сочетание в одной молекуле полярных гетероатомов и соединяющих их неполярных углеводородных фрагментов обычно обеспечивает хорошую растворимость краун-эфиров и их комплексов в полярных растворителях.

Однако, к примеру, *неионный* субстрат может удерживаться в полости и другими силами. Одной из таких исследовавшихся возможностей являются «гидрофобные» взаимодействия [38]. В частности, макроциклические соединения 34 и 35 [39], получаемые ацилоиновой конденсацией с последующим превращением в оксим, обладают функциональными группами, которые



34

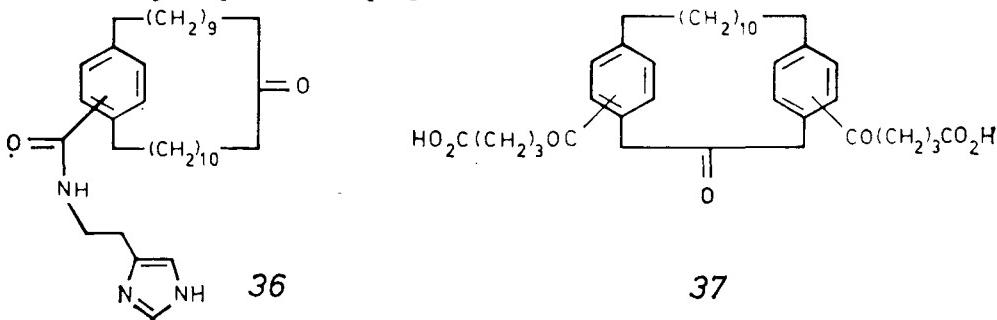
35

являются потенциальными катализаторами реакции гидролиза активированных сложных эфиров [16]. Если имеются гидрофобные взаимодействия, то активированный эфир карбоновой

кислоты с длинной углеводородной цепью (иными словами, гидрофобной кислоты), например *n*-нитрофенолят лауриновой кислоты, должен ассоциировать в воде с гидрофобным макроциклом. Хотя геометрия такой ассоциации и не управляема, но увеличение локальных концентраций должно привести к увеличению скорости реакции. Действительно, соединение 34 в отличие от 35 вызывает небольшое увеличение скорости реакций, причем реакция ингибируется ионами Cu^{2+} , конкурирующими в реакции комплексообразования с α -гидроксиоксимом.

Подобные исследования осложняются вполне предвидимой и ярко выраженной тенденцией этих соединений к образованию в воде мицеллярных растворов [40]. Этот факт недооценивался в ранней работе [41], посвященной разработке синтетических систем, моделирующих эстеразы. Для того чтобы избежать мицеллообразования, обычно приходится использовать очень низкие концентрации (менее 10^{-6} моль/л), что резко ограничивает область практического применения подобных соединений.

Соединение 36, также обладающее гидролитической активностью, является макроциклом с гораздо более сложной структурой [42]. При низких концентрациях соединение 36 в сравнении с имидазолом увеличивает скорость гидролиза *p*-нитрофениловых эфиров кислот с длинной углеводородной цепью. Предположение о связывании катализатора с субстратом подтверждается тем, что соединение 37, не содержащее каталитически активных групп, ингибирует гидролиз *p*-нитрофенилацетата, связывая субстрат в гидрофобной полости [43].

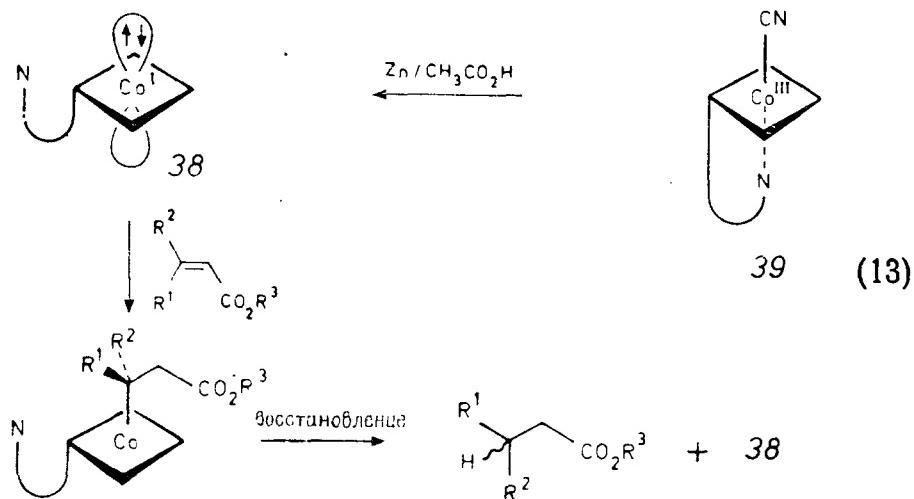


5.4. Макроциклы, моделирующие дегидрогеназы

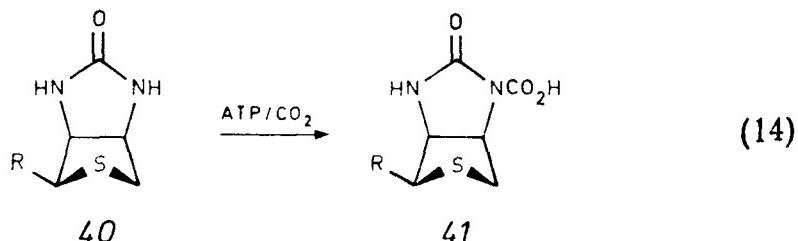
За исключением гидролитических ферментов, примерно 70% известных ферментов нуждаются в коферменте. Этот процент станет еще выше, если в качестве коферментов учитывать ионы металлов [44]. Следовательно, можно использовать небольшие коферменты или иную молекулу, имеющую подобные свойства, но заменить сопутствующий белок (апофермент) с его функцией синтетическим соединением. Для этого необходимо, чтобы целевое химическое превращение было неотъемлемым

свойством самого кофермента, при котором апофермент выполняет роль связывающего центра, активатора и регулятора. Как уже упоминалось, эволюционно древние коферменты, по-видимому, обладают необходимыми химическими свойствами.

В данном контексте следует кратко упомянуть коб(I)аламин (38), получаемый химически из цианокоб(III)аламина (39). В результате интенсивных исследований Фишли [45—49] установил, что и в *неферментативных* реакциях достигается высокая степень энантиоселективности, как показывает обобщенная схема восстановления [уравнение (13)], на которой схематично представлены корриновый цикл (четырехугольником) и присоединенный бензимидазол во «внешнем» положении.

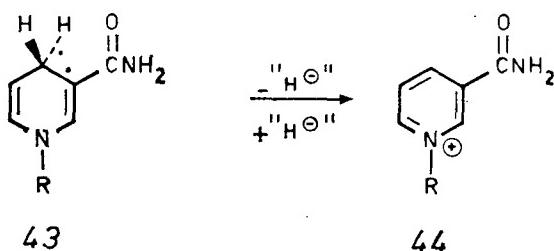
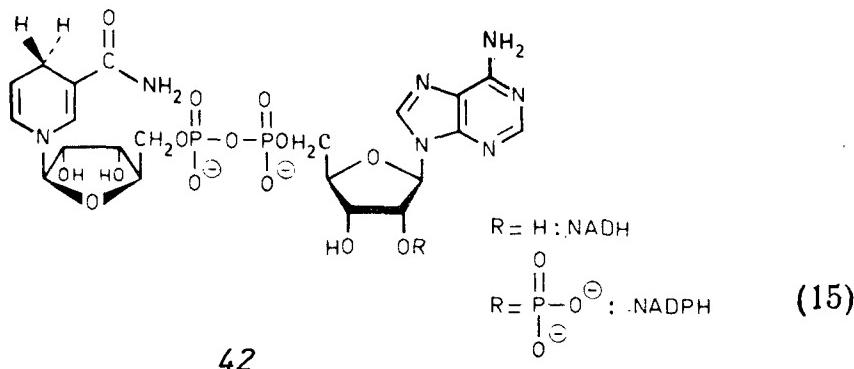


Однако далеко не каждый кофермент обладает «внутренней» реакционной способностью, необходимой для протекания спонтанной реакции. Примером может служить биотин (40), который в карбоксилированной форме [41, уравнение (14)] является, скорее, дезактивированным, чем «активированным CO₂». Для переноса CO₂ необходима активация со стороны сопутствующего апофермента [8]. Обсуждались эволюционные аспекты этого процесса [7a].



Никотинамидадениндинуклеотид (42) в 1,4-дигидроформе — это кофермент, удобный для применения в модельных системах.

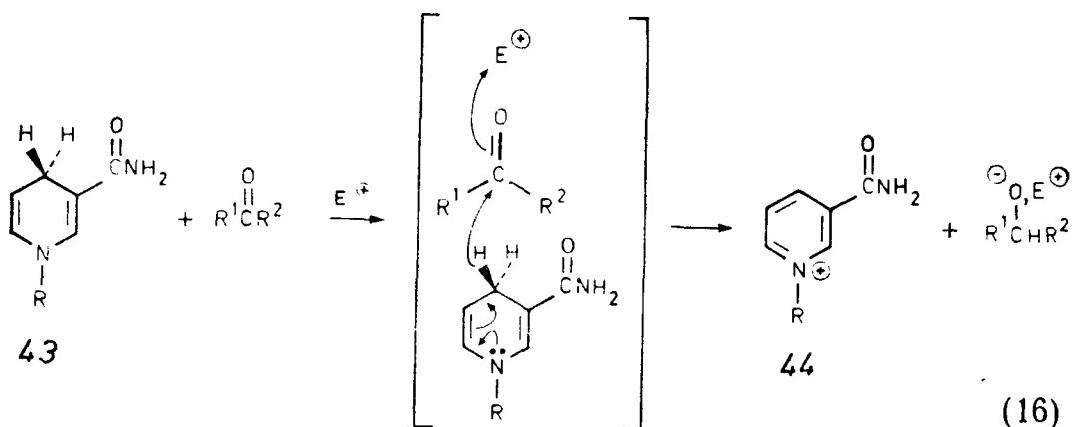
max. Реакционноспособным фрагментом является 1,4-дигидроникотинамидный цикл (43), способный выступать в качестве гидридного донора по отношению ко многим субстратам; в свою очередь соль пиридина 44 действует как акцептор «гидрид-иона» [уравнение (15)]. Сахарный нуклеотидный



«хвост» можно удалить без каких-либо серьезных последствий для реакционной способности, хотя сам по себе 1,4-дигидропиридин 43 не обладает значительной восстановительной способностью, разве что по отношению к наиболее реакционноспособным субстратам [50]. Проблема заключается не в отсутствии восстановительного потенциала у синтетических 1,4-дигидропиридинов [в неводном растворе для N-бензил-1,4-дигидроникотинамида (43, R=CH₂C₆H₅) $E_0=-361$ мВ по сравнению с $E_0=-315$ мВ для NADH в водном растворе] [51].

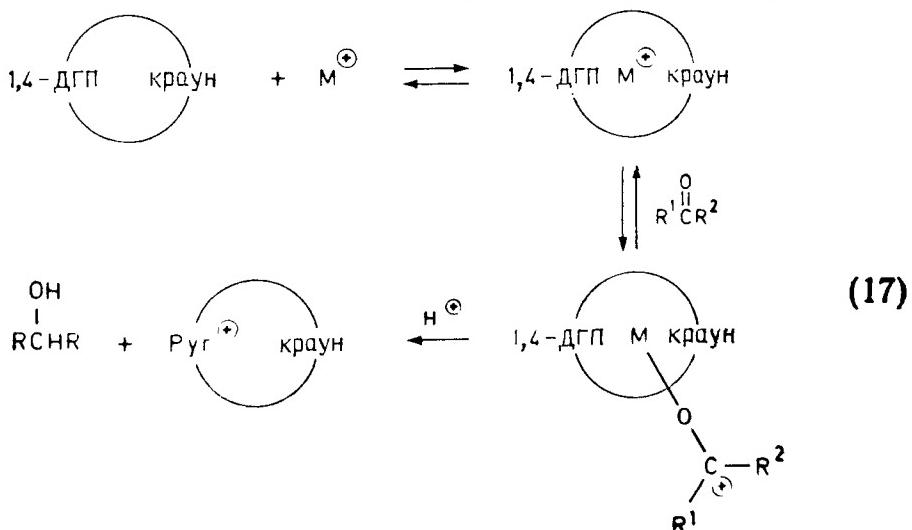
Для восстановления карбонильных соединений необходим катализ. Одной из главных компонент *ферментативного катализа* является поляризация карбонильного субстрата электрофилом [уравнение (16)], обычно представляющим собой имидазол или ион цинка, погруженный в пептидную цепь [52].

В *неферментативных* реакциях восстановления с участием синтетических дигидропиридинов наилучшими электрофильными катализаторами из всех изученных до сих пор являются ионы магния, обычно в виде перхлората Mg(ClO₄)₂ [53]. Видимо, роль иона Mg²⁺ не сводится только к поляризации карбонильной группы. Однако этот вопрос остается спорным. Друг-



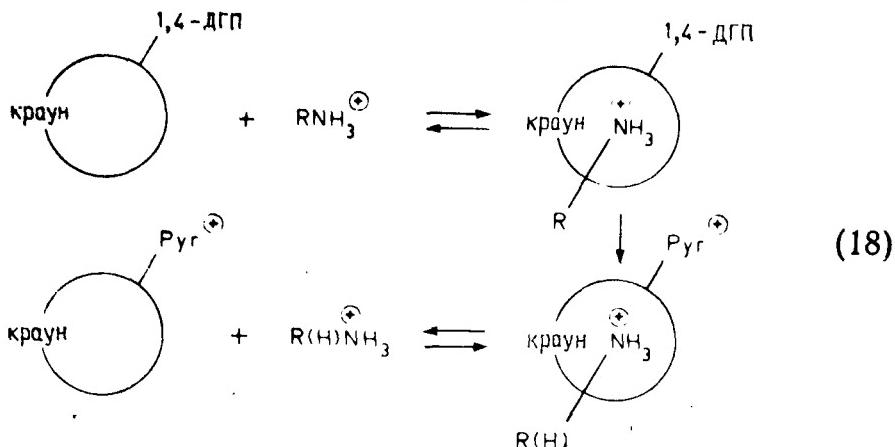
гие использовавшиеся катализаторы гораздо менее активны, чем Mg^{2+} [54].

При сочетании дигидропиридинов с краун-эфирами для получения катализически активных систем возможны две различные стратегии. Один подход заключается в присоединении одного или нескольких производных соединения 43 к периферии краун-эфира, хорошо связывающего ионы металлов, или встраивании их в его структуру. Эти ионы металлов должны служить электрофильными катализаторами, координирующими и активирующими карбонильный субстрат [уравнение (17)]. Успех подобного подхода зависит от надлежащего сочетания эффектов сближения и ориентации дигидропиридина (ДГП), электрофильного катализатора и карбонильного субстрата.

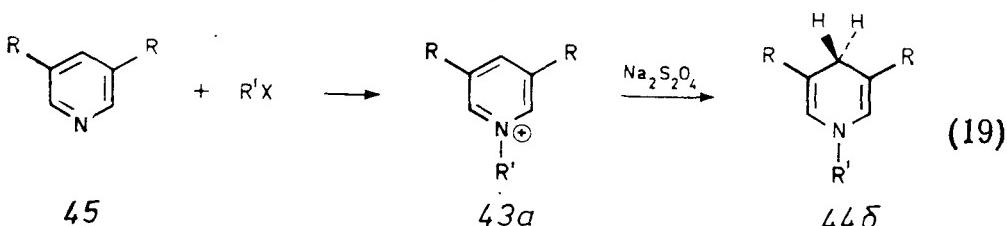


Вторая стратегия, в какой то степени аналогичная синтезу краун-эфиров — катализаторов переацилирования, заключается в использовании аммониевых ионов с потенциальным субстратом, встроенным в заместитель R аммониевого иона; диги-

дропиридиновый фрагмент присоединяется к краун-эфиру [уравнение (18)]. Этот подход накладывает ограничения на типы осуществимых реакций, поскольку в комплексе отсутствует «встроенная» возможность электрофильного катализа.



Прежде чем перейти к обсуждению примеров воплощения таких подходов, напомним читателю некоторые иногда опускаемые аспекты химии превращения дигидропиридин — соль пиридиния. Превращение соли пиридиния в 1,4-дигидропиридин [43 в 44, уравнение (15)] осуществляется практически количественно и полностью региоселективно с помощью дитионита натрия [55], а соли пиридиния легко получаются алкилированием пиридина первичными алкилгалогенидами или другими аналогичными реагентами, как показано уравнением (19). Дитионит натрия — единственный реагент, региоселективно восстанавливающий соль пиридиния в 1,4-дигидропиридин.



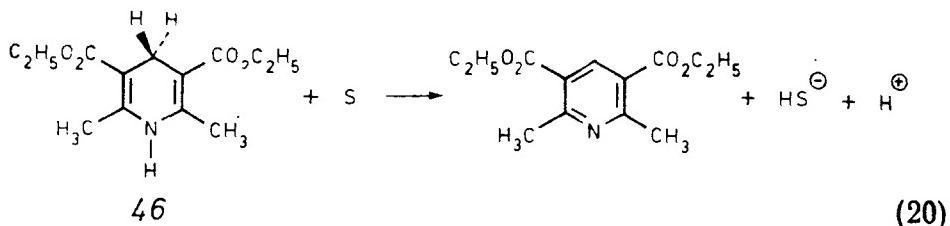
45

43а

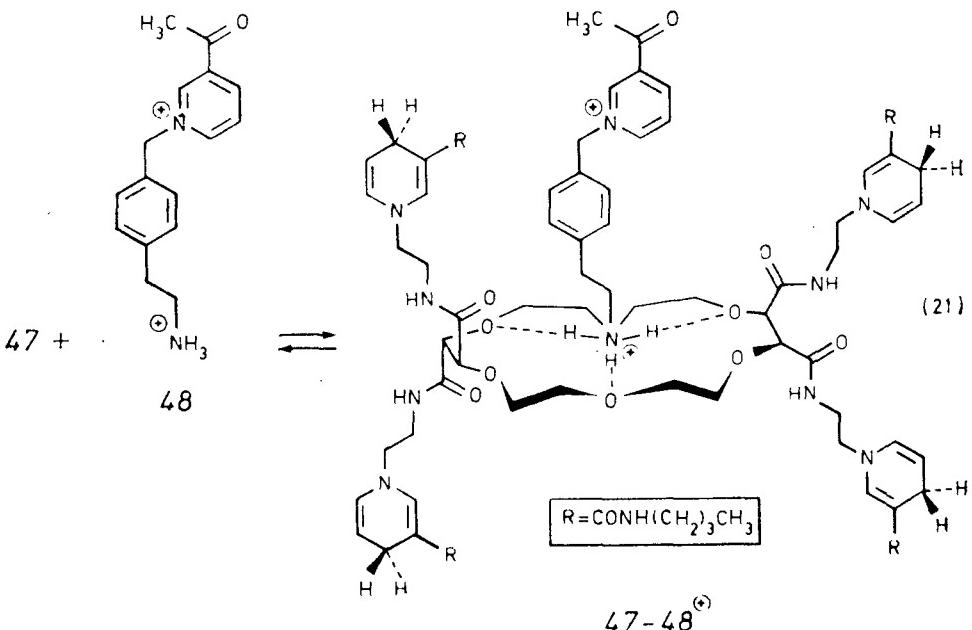
44б

Все другие присутствующие в системе функциональные группы не должны затрагиваться этим мягким восстановителем [56]. Для того чтобы быть достаточно устойчивыми, производные дигидропиридина должны иметь по крайней мере одну электроноакцепторную группу в 3-положении (например, 1,4-дигидроникотинамид 43) или две группы в 3,5-положениях (см. ниже). Наконец следует отметить, что можно использовать и производные 1,4-дигидропиридина, не алкилированные по атому азота [например, 46, уравнение (20)] [57], но после восстановления субстрата S остается пиридин, который нельзя региоселек-

тивно восстановить в 1,4-дигидропиридин в отличие от системы соль пиридиния — N-алкил-1,4-дигидропиридин, обратимость которой составляет одно из ее достоинств.

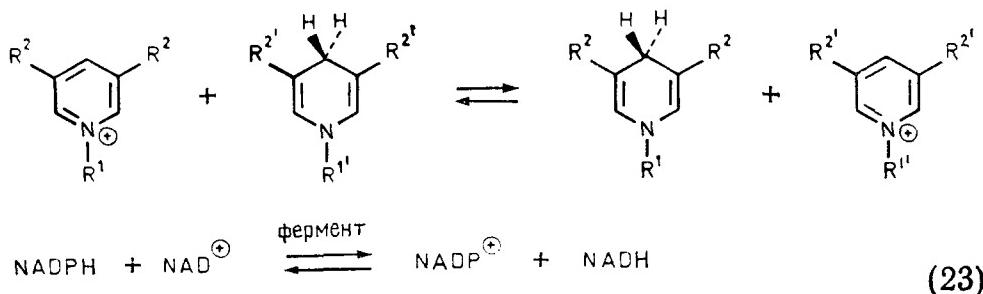


Группа Лена [58] развила подход, описанный уравнением (18). Полученное на основе винной кислоты производное 18-краун-6 (22) было соединено посредством четырех пиридиновых атомов азота с четырьмя производными никотинамида с образованием соединения 47. Потенциальный субстрат может быть присоединен, например, к соли аммония, что приводит к 48, которая образует комплекс с краун-эфиром [уравнение (21)]. Единственная исследованная к настоящему времени на основе подобного подхода реакция — это не восстановление карбонильной группы, а, скорее, гидридный перенос к соли пиридиния [уравнение (21)].



Давно известно, что реакция взаимопревращения солей пиридиния и 1,4-дигидропиридинов [уравнение (22)] идет spontанно и является также частью ферментативного процесса,

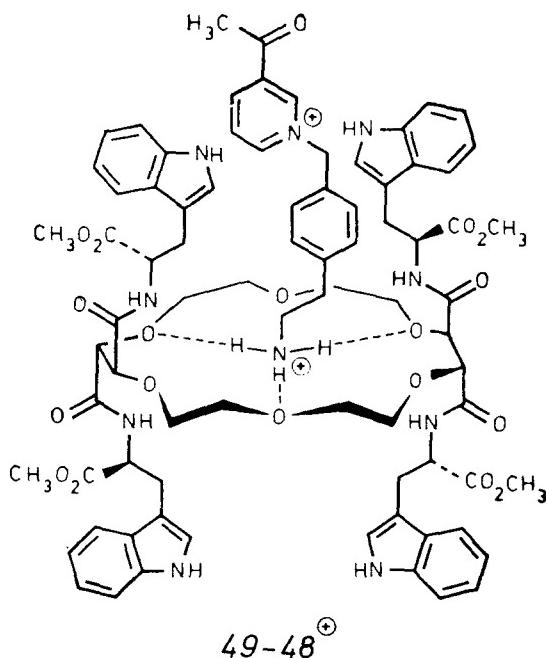
поскольку дегидрогеназы катализируют взаимопревращение $\text{NADH} \rightleftharpoons \text{NAD(P)H}$ [уравнение (23)] [59]. Данная реакция включает прямой перенос «гидрид-иона» от 1,4-дигидропиридинов в 4-положение соли пиридиния как в ферментативном, так и в неферментативном процессе. Положение равновесия реакции (22)



ции, описываемой уравнением (22), для 1,4-дигидропиридинов и солей пиридиния с различными заместителями зависит от разницы окислительно-восстановительных потенциалов двух возможных 1,4-дигидропиридинов [60]. Дополнительно осложнить систему может то, что 2,6-положения соли пиридиния также являются акцепторами гидрида, что приводит к образованию изомерных дигидропиридинов. Данное явление было подробно изучено [59ж, и].

Когда аммониевая соль 48 ассоциирует с 47 [уравнение (21)], то, по-видимому, образуется комплекс с изображенной структурой (47—48⁺). В связи с этим необходимо отметить, что соль 48 и ее структурные аналоги дают комплекс, например, с 49, содержащим в качестве фрагментов метиловые эфиры триптофана [61]. Это ведет к появлению в спектре комплекса 49—48⁺ полосы, обусловленной переносом заряда. Тот факт, что взаимодействие индола с ионом никотинамида может привести к образованию в спектре полосы переноса заряда, хорошо известен [62]. Предполагалось, что именно этим объясняется окрашивание комплекса NAD⁺ с β-фосфоглицеральдегиддегидрогеназой [63]. Подобные дополнительные связывающие взаимодействия, которые возможны и в комплексе 47—48, придают комплексу дополнительную устойчивость и служат хорошей основой для изучения геометрических требований, предъявляемых к межмолекулярным взаимодействиям между функциональными группами.

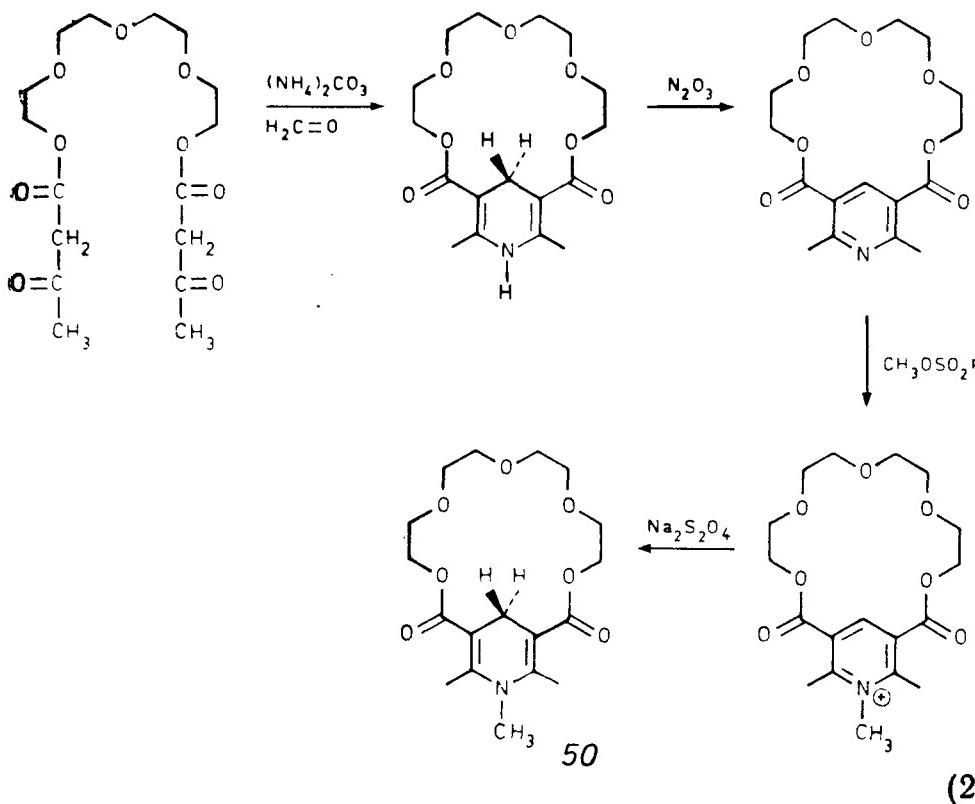
В комплексе 47—48⁺ скорость гидридного переноса несколько увеличена (точное определение этого увеличения не имеет смысла). Скорость переноса «гидрид-иона» уменьшается при добавлении иона K⁺, который вытесняет 48 из комплекса. Недостаток соединения 47 в качестве лиганда заключается в том,



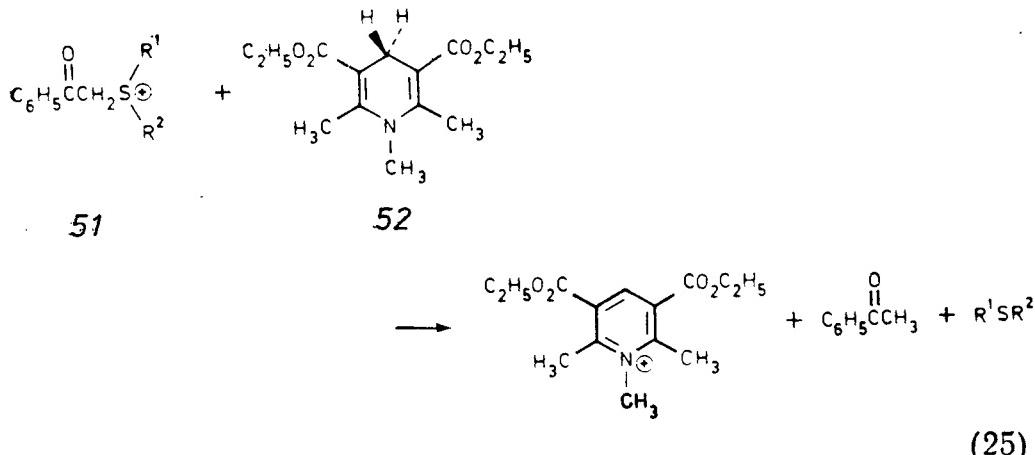
что катализитические активные группы обладают слишком большой конформационной свободой и не имеют геометрии, оптимальной для гидридного переноса.

Подход автора к сочетанию химии дигидропиридина со свойствами краун-эфира заключается во встраивании дигидропиридина в макроцикл краун-эфира (см., например, 24б). Этот подход включает циклизацию ациклического промежуточного продукта при помощи синтеза 1,4-дигидропиридина по Ганчу, как показывает уравнение (24), иллюстрирующее синтез краун-эфира 50 [64, 65]. Подобные «эфиры Ганча» (общей формулы 46) весьма привлекательны тем, что кислотные группы в 3- и 5-положениях могут использоваться в качестве «рукояток» для введения дигидропиридинового фрагмента в макроцикл. Успех метода синтеза в соответствии с уравнением (24) (выход 20–25%) заключается в использовании $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, причем NH_4^+ служит и матрицей [24], и источником азота [66].

Соединенные мостиками в положениях 3 и 5 1,4-дигидропиридины, аналогичные 50, из-за резких нарушений структуры не являются истинными краун-эфирами. Константы устойчивости для комплексов, образуемых 50 и соединениями-аналогами, еще не определены, но есть основания считать, что эти соединения сохраняют способность к комплексообразованию. Соединение 50 образует в растворе комплексы с катионами. Выделены устойчивые комплексы с NaClO_4 и определена кристаллическая структура одного подобного комплекса [68]. К сожалению,

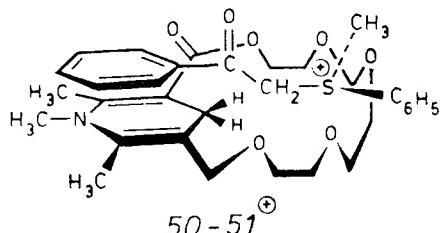


50 и его аналоги в присутствии ионов различных металлов не позволяют получить воспроизводимые результаты в реакции восстановления спиртов [уравнение (18)] [69]. Тем не менее повышенная реакционная способность соединения 50 установлена с помощью необычной реакции. Соли фенацилсульфона (51)



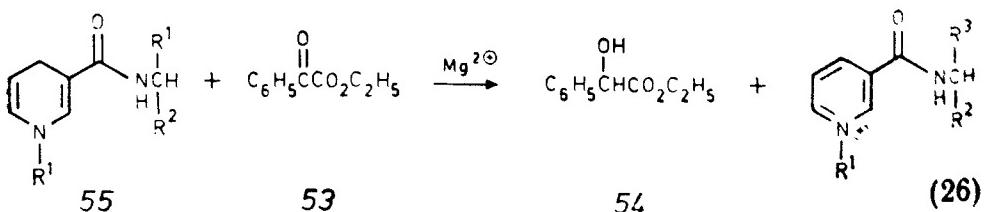
восстанавливаются соединением 52 [70]. Эта реакция включает не восстановление карбонильной группы 51, а восстановительный распад связи углерод — сера; эти результаты объясня-

ются цепным механизмом переноса электрона [70]. Мостиное производное 50 вступает с 51 ($R^1=C_6H_5$, $R_2=CH_3$) в ту же реакцию, но, как показывает экстраполяция к $75^\circ C$, реакция с участием 50 проходит в $2,7 \cdot 10^3$ раз быстрее, чем с участием соединения 52 [69]. Данный эффект объясняется быстрым равновесным образованием комплекса 50 с объемистой солью сульфония 51 до начала собственно взаимодействия. Предполагаемый комплекс изображен на схеме. Хотя константа комплексообразования с солью 51 должна быть невелика, это объяснение, по-видимому, верно, особенно если принять во внимание сильный ингибирующий эффект $NaClO_4$ в этой реакции; ионы натрия связываются 50 прочнее, чем 51.



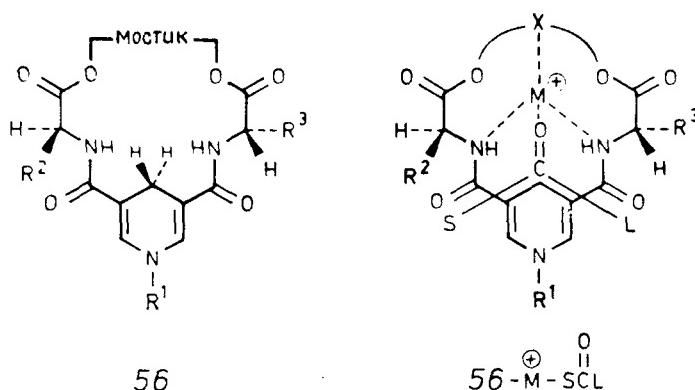
Полученные результаты обнадеживают. Тем не менее автор пришел к выводу о необходимости существенного изменения структуры соединения. Более того, трудности при алкилировании по пиридиновому атому азота [65] заставили удалить метильные группы из 2,6-положений пиридинового цикла, что фактически означает отказ от синтеза по методу Ганча [уравнение (24)].

Направление, в котором может идти перестройка структуры системы, было подсказано опытами с производными 1,4-дигидроникотинамида, содержащими в боковой цепи оптически активный аминный фрагмент. Подобные соединения в присутствии ионов Mg^{2+} способны восстанавливать активированные карбонильные соединения, как, например, этилфенилглиоксалат 53 в этиловый эфир миндалевой кислоты 54 с умеренным сохранением хиральности [уравнение (26)] [71]. Этот подход был позднее развит Оно [72] в крайне эффективный метод со-

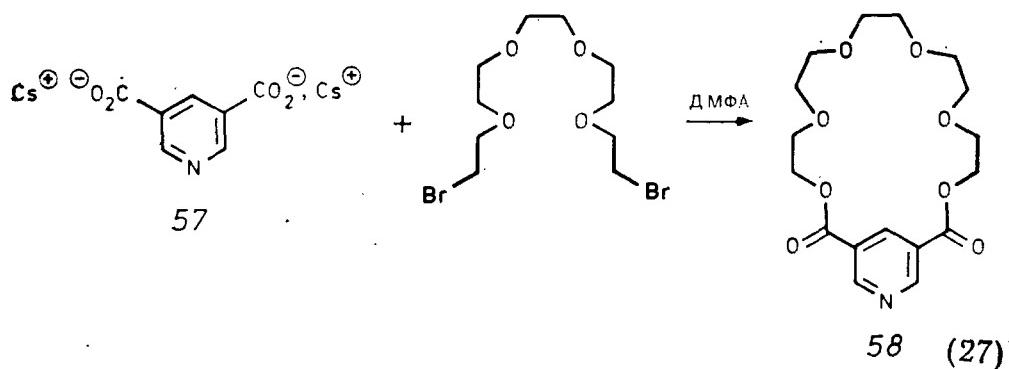


хранения хиральности в некоторых реакциях. Мы предположили, что селективность и эффективность производных 52 могут

быть увеличены введением мостика, ограничивающего число возможных конформаций. Примерами могут служить соединения 56, которые в случае соответствующего мостика будут обладать свойствами краун-эфира. Мы ожидали, что трехточечное связывание электрофильного катализатора будет осуществляться с участием двух амидных групп и гетероатома мостика. Если карбонильная группа связывается в комплекс, представленный схемой 56a, то должна иметь место значительная энантиоселективность.



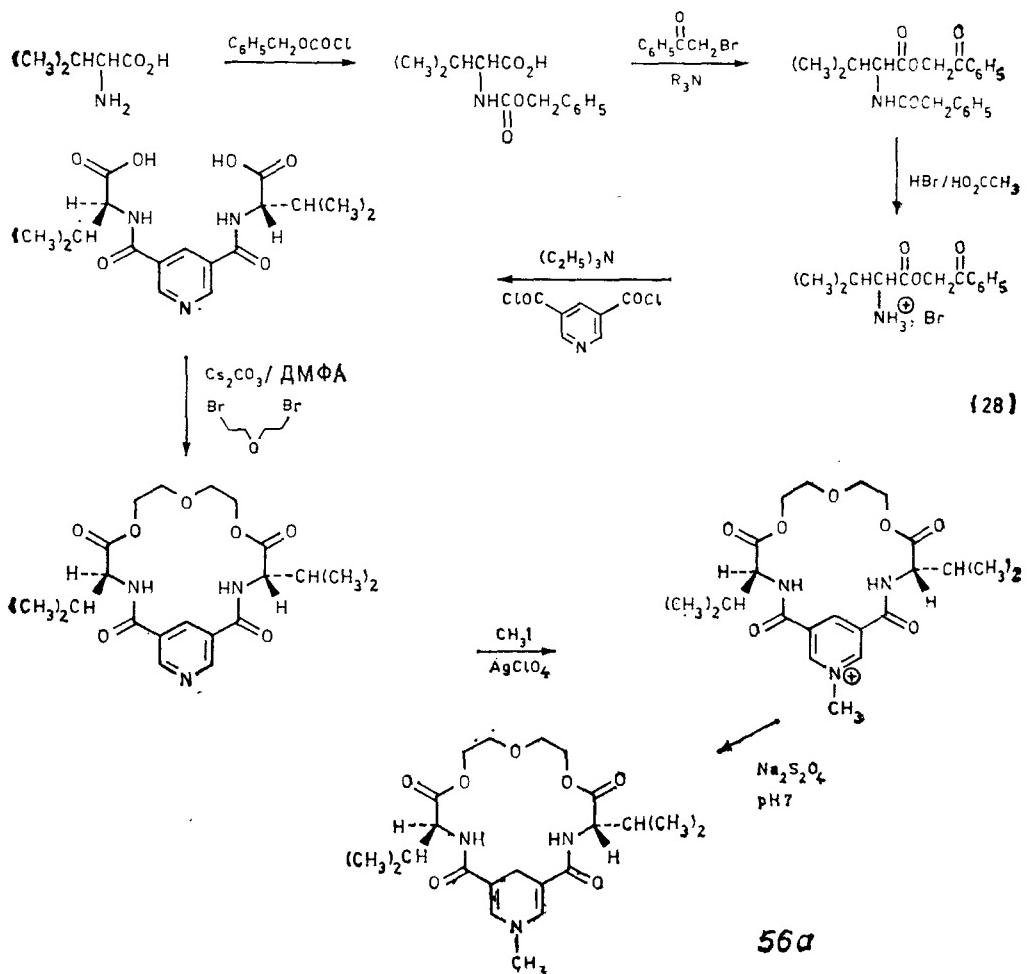
Основной проблемой в синтезе 56 было введение мостика с одновременным образованием макроцикла. Описаны многочисленные методы синтеза мостиковых производных пиридина [73], но ни один из них нас не устраивал. Поэтому мы разработали новый метод, основанный на сообщении о том, что цезиевые соли карбоновых кислот в диметилформамиде являются сильными нуклеофилами [74]. Использование этого свойства применительно к выпускаемой промышленностью пиридин-3,5-дикарбоновой кислоте (57) позволило получить 58 с выходом 90% [уравнение (27)] [75].

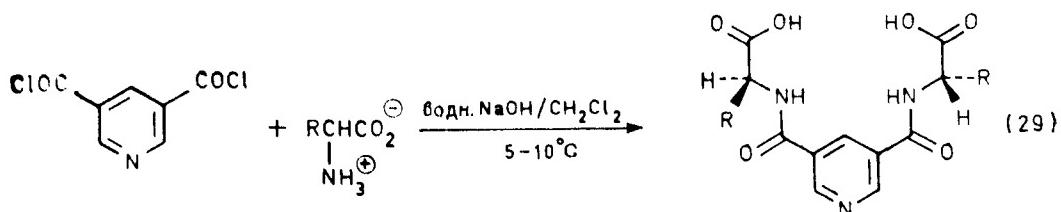


О применении цезия в качестве активатора анионов при образовании макроциклов ранее не сообщалось [76]. Прием

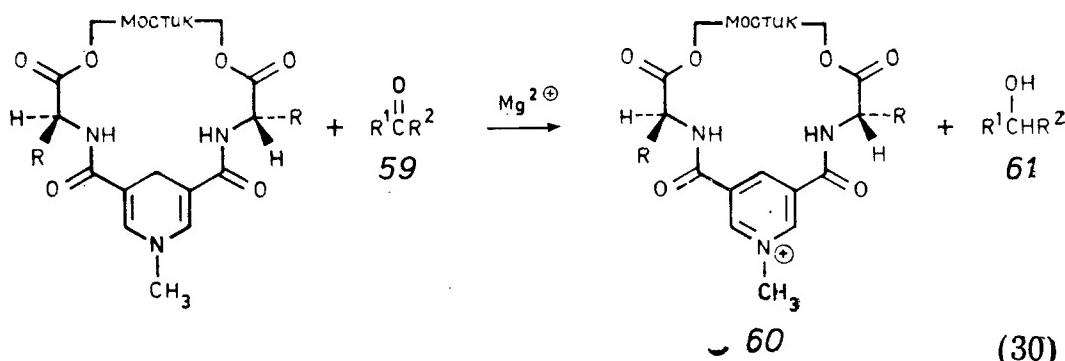
с использованием солей цезия был впоследствии развит нами в общий метод синтеза макролидов [77], макроциклических бисфенолов [78], макроциклических сульфидов [79], а также нашел другие области применения [80].

Метод, основанный на использовании солей цезия, позволяет осуществить с высоким выходом синтез соединений общей формулы 56. Общий метод синтеза представлен уравнением (28) на примере синтеза конкретного соединения 56a [$R = (CH_3)_2CH$, мостик $-(CH_2)_2O-(CH_2)_2-$] [80]. Оказалось возможным синтезировать ряд соединений типа 56 с различными группами R, а также длинами и формами мостиковых фрагментов [31, 32]. Общая схема синтеза [уравнение (28)] была значительно усовершенствована разработкой метода прямого метода сочетания аминокислот с пиридиновым фрагментом [уравнение (29)], что позволяет получать целевые продукты в больших количествах.

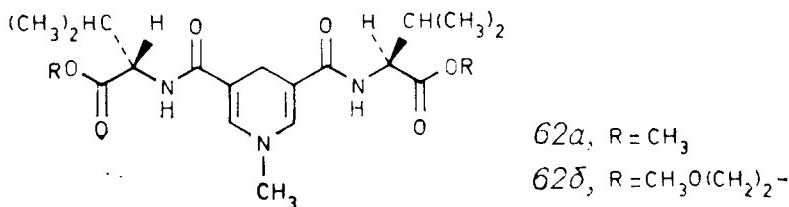




Соединения общей формулы 56 действительно способны восстанавливать активированные карбонильные соединения. Результаты многочисленных экспериментов с использованием краун-эфиров на основе валина, фенилаланина и пролина приведены в табл. 1 [81, 82]. Схема реакции описывается уравнением (30).



Для сравнения были испытаны также ациклические соединения 62 α и 62 δ . Они гладко восстанавливают кетоны типа 59 ($R^3=C_6H_5$, $R^2=CO_2C_2H_5$) в соответствующие спирты [уравнение (30)].



ниe (30)], но энантиомерные выходы составляют в случае *R*-конфигурации 10 и 18% соответственно.

Результаты, представленные в табл. 1, являются крайне многообещающими. В отличие от плохого энантиомерного выхода, получаемого при использовании соединений 62 α и 62 δ , все циклические производные, за исключением пролинового (строка 19), обеспечивают хорошее, а во многих случаях прекрасное сохранение хиральности. Полученные результаты полностью стереохимически согласованы в том отношении, что соединения 56, полученные из L-аминокислот, приводят к образованию S-спиртов (во всех восстановленных спиртах относительный порядок изменения старшинства заместителей одинаков, что позволяет осуществлять их непосредственное сравне-

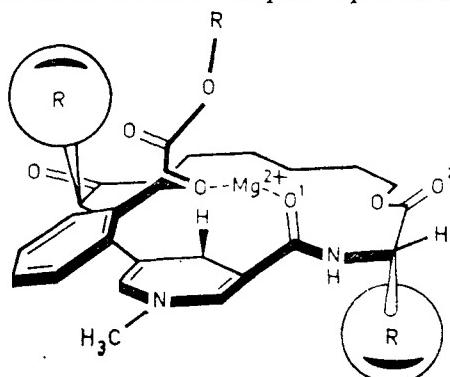
Таблица 1. Восстановление активированных кетонов 60 1,4-дигидропиридинами (56)

Номер	Аминокислота	Мостик	Энантиомерный выход, %	Основной энантиомер	Субстрат
1	L-Валин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂)—	86	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
2	L-Валин	—(CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₂ —	43	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
3	L-Валин	—(CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₃ —	54	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
4	L-Валин	—(CH ₂) ₄ —	±65	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
5	L-Валин	—(CH ₂) ₅ —	90	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
6	L-Валин	—(CH ₂) ₆ —	88	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
7	L-Валин	—(CH ₂) ₈ —	83	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
8	L-Валин	—(CH ₂) ₁₀ —	53	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
9	L-Валин	—(CH ₂) ₁₂ —	42	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
10	L-Валин	μ—CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ —	86	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
11	D-Валин	—(CH ₂) ₆ —	85	R	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
12	L-Валин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	68	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CF ₃
13	L-Валин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	64	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CONH ₂
14	L-Валин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	78	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CONHC ₂ H ₅
15	L-Фенилаланин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	87	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅
16	L-Фенилаланин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	84	S	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CONHC ₂ H ₅
17	L-Фенилаланин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	60	S	R ¹ =μ—C ₆ H ₄ OC ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ CH ₃
18	L-Фенилаланин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	20	S	R ¹ =μ—C ₆ H ₄ OC ₆ H ₅ ; R ² =CONH ₂
19	L-Пролин	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —	0	—	R ¹ =C ₆ H ₅ ; R ² =CO ₂ C ₂ H ₅

ние). Это указывает на то, что в каждой реакции на переходное состояние влияют аналогичные стереохимические факторы. Эти факторы обеспечивают хорошее сохранение хиральности, хотя ни в одной системе не приводят к заметному увеличению скорости (количественные измерения и не проводились). Все реакции проходят довольно гладко и приводят к образованию спиртов 61 с выходом конечного продукта 60—80 %. Выход по данным ПМР-спектроскопии составляет 85—90 %.

Эти результаты позволяют сделать два важных вывода. 1. Исходная модель 56а, использовавшаяся для конструирования 56, неверна. Сравнение строк 1—3 и 4—10 в табл. 1 показывает, что присутствие в мостике гетероатома в качестве координирующего центра незначительно отражается на энантиомерном выходе. 2. Высокий энантиомерный выход обеспечивается использованием мостиков, содержащих не более восьми атомов (строки 1, 4—7, 10, 12—17), почти независимо от их формы (строка 10) или состава.

По-видимому, структура соединений типа 56 столь сильно отличается от классической структуры краун-эфира, что приобретают значение другие факторы комплексообразования, тем не менее приводящие к высокому энантиомерному выходу. Поскольку в растворе образуются только непрочные комплексы, трактовка полученных результатов может быть лишь чисто гипотетической. Однако мы объясняем образование S-спиртов при использовании L-производных аминокислот 56 образованием тройного комплекса, приближенно показанного схемой 63. Основными стереохимическими характеристиками этого комп-



63

лекса являются аминокислотные заместители (не существует особой разницы между изопропильной или бензильной группами валина, поскольку и та и другая вызывают стерические затруднения лишь с одной стороны молекулы). Данные ^{13}C -ЯМР-спектроскопии показывают, что в комплексе 56 с ионом Mg^{2+}

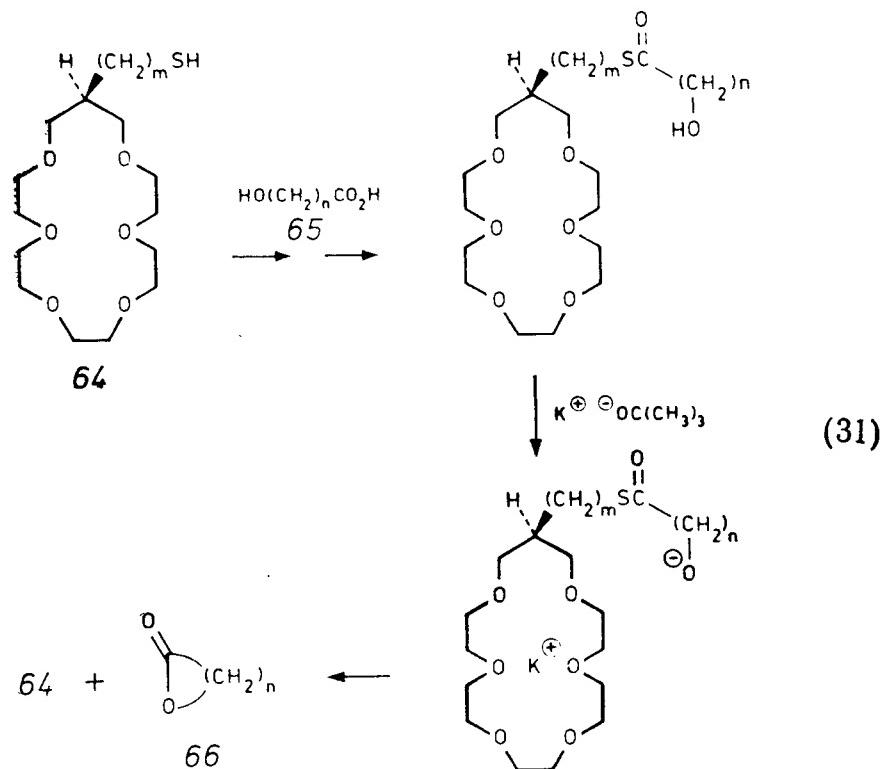
атом кислорода O^1 координирует этот ион [83]. Стереохимические соображения позволяют и атому кислорода O^2 также координировать ион Mg^{2+} , хотя непосредственно спектроскопические доказательства этого отсутствуют. Данная координация иона Mg^{2+} является *стериически направленной*, т. е. она происходит с *наименее стериически затрудненной* стороны атома кислорода O^1 и вызывает изменение конформации, т. е. выход карбонильных групп из плоскости макроцикла в оптимальные для координации положения. Положение субстрата, карбонильный атом углерода которого расположен над подлежащим переносу дигидропиридиновым «гидридом», определяется объемом аминокислотного заместителя. Исследование молекулярных моделей показывает, что, например, фенильная группа этилфенилглиоксалата 53 хорошо «вписывается» в структуру лишь тогда, когда она расположена над дигидропиридиновым циклом. Это приводит к переносу «гидрида» на *«обратную»* сторону карбонильной группы, что в соответствии с данными эксперимента приводит к образованию S-энантиомера спирта.

Уменьшение энантиомерного выхода спирта в том случае, когда длина мостика превышает восемь атомов, объясняется, по-видимому, увеличением конформационной свободы макроцикла, что позволяет аминокислотному заместителю принять такое положение, при котором он лежит в плоскости дигидропиридинового цикла. Следствием подобного изменения конформации 56 является ослабление его способности к стерическому различию карбонильного субстрата перед его связыванием. Аналогичный эффект, скорее всего, наблюдается и для производного пролина (строка 19 в табл. 1), которое благодаря пятивалентному мостику принимает сильно сплюснутую конформацию.

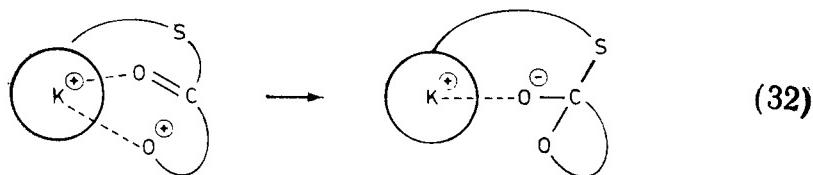
5.5. Макроциклы, способные катализировать другие реакции образования или разрыва связей

Несмотря на очевидные потенциальные возможности, в литературе имеется мало примеров катализа других реакций макроциклями с реакционноспособными функциональными группами. Примером может служить катализ реакции образования макролидов (т. е. 65→66) [84] функционализированными краун-эфирами 64, как показывает уравнение (31) [85]. При n порядка 10 и $m=2$ макролиды получаются с приличными выходами. Основная идея синтеза в соответствии с уравнением (31) заключается в том, чтобы нуклеофильная алкооксидная группа находилась достаточно близко к карбонильной группе, которая должна хелатировать ион K^+ в краун-эфирном макроцикле. Ведущей проблемой в синтезе макролидов является

преодоление энтропийного барьера, препятствующего *внутримолекулярной* циклизации [86]. Для преодоления его с помощью соединения 64 необходимо так выбрать величины m и n , чтобы гипотетический тетраэдрический интермедиат, образующийся при атаке алcoxид-иона на карбонильную группу



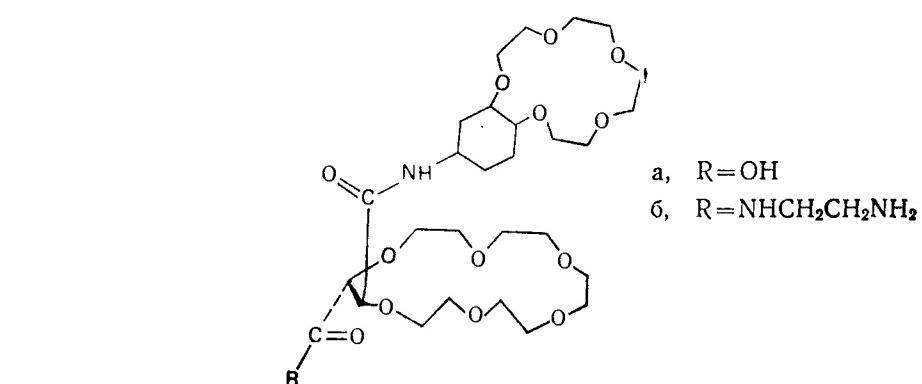
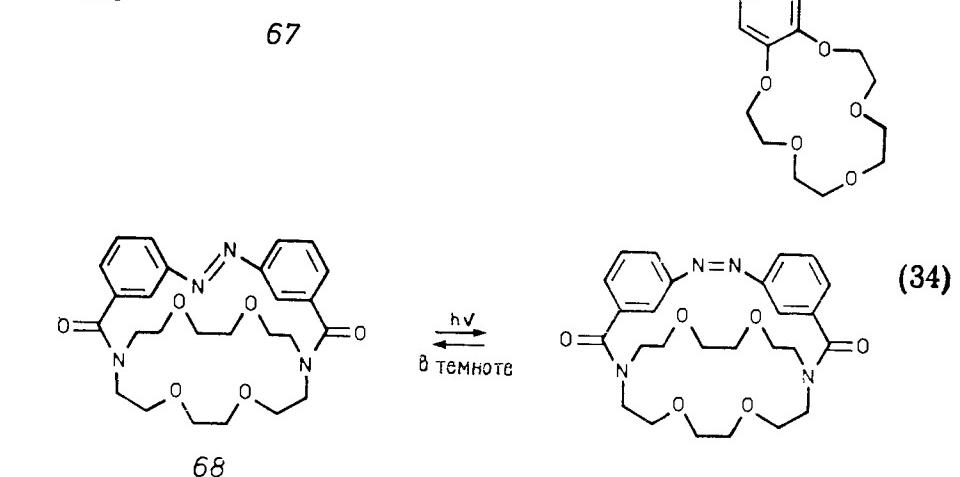
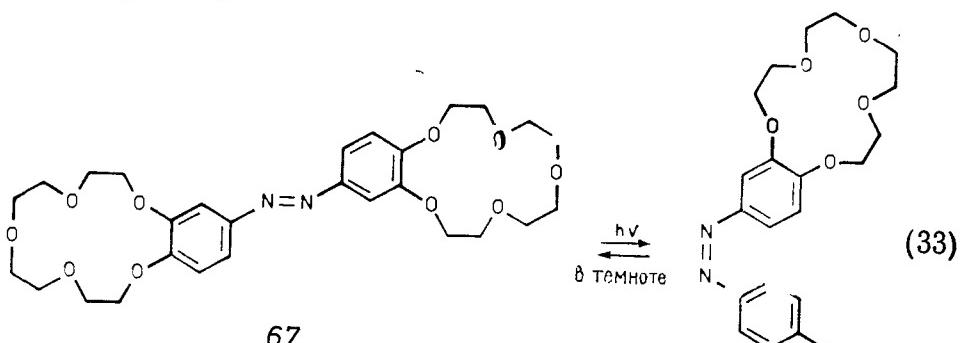
[как показано уравнением (32)], обеспечивал оптимальную координацию иона K^+ . Это соответствует комплементарности переходного состояния реакции.



Потенциальные возможности катализа макроциклами, моделирующие биологические молекулы, огромны и ограничиваются лишь изобретательностью исследователей*. Например, интересные возможности предоставляет использование краун-эфиров — производных сахаров (см. 23) [30]. Кроме того, про-

* Недавно описан синтез бискраун-эфира, имитирующего аденоцинтрифосфатазу:

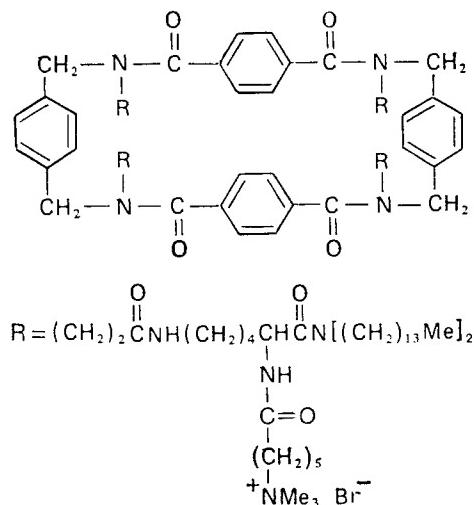
исходящие под действием света изменения конформаций краун-эфиров (67) или криптов (68), показанные уравнениями (33) и (34), могут служить основой для разработки катализитических систем [87, 88].



(Dugas H., Brunet P., Desroches J., Tetrahedron Lett., 27, 7 (1986)]. Синтезирован также "спрутоподобный" азапарациклоан, содержащий фрагмент со льем четвертичного аммония. Комплекс этого соединения с гидрофобным производным витамина В₁₂ является эффективной моделью голофермента и катали-

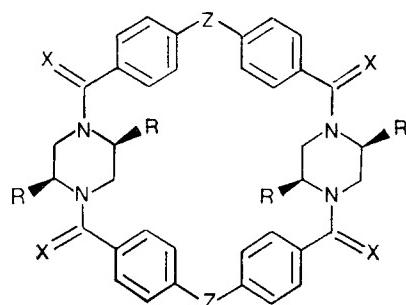
Другие перспективы открывает использование биядерных комплексов, подобных 69, которые способны связывать два иона меди [89]. Пространство между ионами меди должно быть достаточно большим для размещения субстрата, что позволяет моделировать оксидазы [90].

зирует процессы изомеризации, сопровождающиеся перегруппировкой углеродного скелета



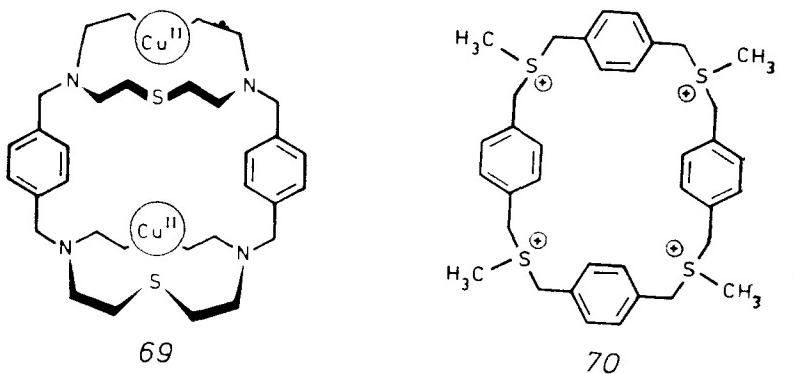
(Murakami Y., Hysaeda Y., Kikuchi J., Ohno T., Suzuki M., Matsuda Y., Chem. Lett., 1986, 727).

Осуществлен синтез макроциклических пiperазинов, моделирующих ферментные системы.



- а) R=H, X=O, Z=CH₂
 б) R=H, X=CH₂, Z=CH₂
 в) R=H, X=O, Z=CH₂NTsCH₂
 г) R=H, X=H₂, Z=CH₂NHCH₂
 д) R=Me, X=H₂, Z=CH₂NHCH₂

[*Larking H., Hamilton A.*, Tetrahedron Lett., 27, 2721 (1986)]. — Прим. перев.



В заключение следует упомянуть положительно заряженные макроциклы, подобные 70, способные активировать анионы и образовывать с ними комплексы [91]. Разработка общих методов синтеза конформационно подвижных макроциклических сульфидов [92] открывает возможности развития новых анион-активирующих систем.

6. Заключение

Данный обзор достижений в области моделирования биоорганических реакций при помощи макроциклов, обычно используемых как комплексообразователи, лишь демонстрирует ее бурное развитие и не претендует на большее. Нам остается только указать проблемы, не получившие до настоящего времени удовлетворительного решения, и перечислить другие возможные области исследования.

Представленные здесь материалы заставляют прийти к выводу, что именно краун-эфиры (или криптаты) обеспечивают особые преимущества при моделировании биоорганических реакций благодаря своей способности, подобно ферментам, связывать в комплекс потенциальный субстрат. Стереохимию подобного комплекса можно довольно точно предсказать на основе анализа стерических взаимодействий и закономерностей комплексообразования. Затем в молекулу краун-эфира встраиваются каталитические активные группы, а в молекулу субстрата — реакционноспособные таким образом, чтобы полученная стереоэлектронная структура согласовывалась с предсказанной геометрией комплекса. Однако хорошая комплексообразующая способность лиганда является, как это ни странно, его крупнейшим недостатком при разработке системы, в которой функционализированный макроцикл должен быть истинным катализатором. Как показывает химизм многих рассматривавшихся здесь реакций, лиганд неспособен выполнить двойную рабо-

ту — связать в комплекс субстрат и, подобно ферменту, отцепить продукт, т. е. осуществить «оборот» катализатора.

Как же можно решить данную проблему? Очевидным подходом к ее решению являются пидуцированные изменения конформации, хотя разработка таких систем остается задачей, для решения которой трудно дать какие-либо определенные указания. Основное решение этих проблем даст лучшее понимание природы и стереохимии того, что мы сейчас называем *нековалентными взаимодействиями* [93]. Сборка и разборка крупных молекулярных агрегатов за счет образования и разрыва нековалентных связей остается искусством, в котором химики еще играют роль дилетантов.

Лучшее понимание природы нековалентных взаимодействий может также дать ключ к решению задачи одновременного достижения и высокой скорости, и высокой селективности при моделировании биоорганических реакций. Что касается энантиоселективности, то уже совершенно ясно, что она может быть достигнута правильным расположением относительно небольших функциональных групп, вынуждающих субстрат образовывать комплекс с лигандом энантиоселективно. Иными словами, энантиоселективность может достигаться на кинетически быстрой стадии образования комплекса. Проблема увеличения скорости лежит в самом комплексе и может быть эффективно решена лишь путем достижения оптимальной комплементарности этого комплекса с переходным состоянием катализируемой реакции. И здесь ключом к решению является фантазия исследователя.

Потенциальные области применения хиральных краун-эфиров (или криптатов) в моделировании биоорганических реакций — это образование углерод-углеродных связей, окислительные процессы (аналогичные процессам окисления спиртов, в которых посредником является NAD^+), образование соединений с оксидазной активностью и разработка катализаторов, способных переносить функциональные группы. Этот краткий перечень включает лишь немногие из увлекательных задач будущего, для решения которых необходимы воображение и изобретательность.

Работы моей группы выполнены главным образом Т. Дж. ван Бергеном, Дж. Бутером, П. Джойном, Б. Дж. ван Кейленом, В. Х. Круицингой, П. Пиперсон, К. Б. Трооствиком и Дж. Г. Де Врие. Этим сотрудникам, а также ряду других, принимавших не столь непосредственное участие в описанных здесь исследованиях, я хочу выразить благодарность за их энтузиазм, трудолюбие, идеи и товарищеское отношение.

Литература

1. Ruzicka L., Über den Bau der Organischen Materie, publisher I. van Druten, Utrecht, 1926. Я благодарю проф. В. Прелога из Цюриха за то, что он сообщил мне об этом выступлении, и д-ра Фюрста из фирмы Hoffman — La Roche (Базель) за любезно предоставленный экземпляр.

2. *Lehninger A. L.*, Biochemistry, 2nd ed., Worth Publishers, Inc., New York, N. Y., 1975.
3. *Pauling L.*, American Scientist, **36**, 58 (1948).
4. *Lienhard G. E.*, Science, **180**, 149 (1973).
5. Например: а) *van Tamelen E. E.*, Acc. Chem. Res., **5**, 152 (1975); б) *Johnson W. S.*, ibid., **1**, 1 (1968).
6. а) *Robinson R.*, J. Chem. Soc., **111**, 762 (1917); б) *Robinson R.*, J. Chem. Soc., **1953**, 999.
7. а) *Visser C. M.*, *Kellogg R. M.*, J. Mol. Evol., **11**, 163 (1978); б) *Visser C. M.*, *Kellogg R. M.*, ibid., **11**, 171 (1978); в) *Visser C. M.*, Naturwissenschaften, **67**, 549 (1980); г) *Visser C. M.*, Bioorgan. Chem., **9**, 261 (1980).
8. *Visser C. M.*, *Kellogg R. M.*, Bioorg. Chem., **6**, 79 (1977).
9. *Enders D.*, *Eichenauer H.*, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **18**, 397 (1979).
10. а) *Meyers A. I.*, Acc. Chem. Res., **11**, 375 (1978); б) *Meyers A. I.*, *Knaus G.*, *Kamata K.*, *Ford M. E.*, J. Am. Chem. Soc., **98**, 567 (1976).
11. *Hiemstra H.*, *Wynberg H.*, ibid., **103**, 417 (1981).
12. *Katsuki T.*, *Sarplass K. B.*, ibid., **102**, 5974 (1980).
13. а) *Cramer F.*, *Saenger W.*, *Spatz H.*, ibid., **89**, 14 (1967); б) *James W. J.*, *French D.*, *Rundle R. E.*, Acta Crystal., **12**, 385 (1959).
14. Ранние работы см.: а) *Cramer F.*, Angew. Chem., **64**, 136 (1952); б) *Cramer F.*, *Dietsche W.*, Chem. Ber., **92**, 1739 (1959); в) *Flohr K.*, *Paton R. M.*, *Kaiser E. T.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1971**, 1621.
15. а) *Bender M. L.*, *Komiyama M.*, Cyclodextrin Chemistry, in: Reactivity and Structure in Organic Chemistry, vol. 6, New York, 1978; б) *Breslow R.*, Acc. Chem. Res., **13**, 170 (1980).
16. См., например: *Дженкс В.* Каталит в химии и энзимологии. Пер. с англ. — М.: Мир, 1972.
17. См., например: *Storm D. R.*, *Strominger J. L.*, J. Biol. Chem., **248**, 3940 (1973).
18. *Elmore D. T.*, *Smith J. J.*, Biochem. J., **94**, 563 (1965).
19. а) *Sheehan J. C.*, *Bennett G. B.*, *Schneider J. A.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 3455 (1966); б) *Cruickshank P. A.*, *Sheehan J. C.*, ibid., **86**, 2070 (1964).
20. *Julia S.*, *Masana J.*, *Vega J. C.*, Angew. Chem., **92**, 968 (1980).
21. *Sugimoto T.*, *Matsuura Y.*, *Tanimoto S.*, *Okano M.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1978**, 926.
22. *Sugimoto T.*, *Kokubo T.*, *Miyazaki J.*, *Tanimoto S.*, *Okano M.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1979**, 402.
23. Например: а) *Cram D. J.*, *Cram J. M.*, Science, **183**, 803 (1974); б) *Cram D. J.*, *Cram J. M.*, Acc. Chem. Res., **11**, 8 (1978).
24. Например: а) *Busch D. N.*, Rec. Chem. Prog., **25**, 107 (1964); б) *Eschenmosher A.*, Pure Appl. Chem., **20**, 1 (1969).
25. *Nagano O.*, *Kobayashi A.*, *Sasaki Y.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., **51**, 790 (1978).
26. *Chao Y.*, *Weisman G. R.*, *Sogah G. D. Y.*, *Cram D. J.*, J. Am. Chem. Soc., **101**, 4948 (1979) и многие предыдущие работы, цитированные в этой статье.
27. *Cram D. J. et al.*, J. Org. Chem., **43**, 1930 (1978).
28. а) *Girodeau J. M.*, *Lehn J.-M.*, *Sauvage J. P.*, Angew. Chem., **87**, 813 (1975); б) *Behr J. P.*, *Lehn J.-M.*, *Vierling P.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1976**, 621.
29. См., например: *Seebach D.*, *Hungerbühler E.*, in: Modern Synthetic Methods 1980, Scheffold R. (ed.), Otto Selle Verlag, Frankfurt, 1980, p. 91.
30. Обзор: *Stoddart J. F.*, Chem. Soc. Rev., **8**, 85 (1979).
31. *Jouin P.*, *Trootwijk C. B.*, *Kellogg R. M.*, J. Am. Chem. Soc., **103**, 2091 (1981).
32. а) *Drenth J. et al.*, Nature, **218**, 929; б) Phil. Trans. Roy. Soc. Ser. B., **257B**, 231 (1970).

33. См., например: *Walsh C.* Enzymatic Reaction Mechanisms, W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1979.
34. а) *Behr J. P., Lehn J.-M., Vierling P.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 621; б) *Lehn J.-M.*, Pure Appl. Chem., 50, 871 (1978); в) *Behr J. P. et al.*, Helv. Chim. Acta, 63, 2096 (1980).
35. *Matsui T., Koga K.*, Tetrahedron Lett., 1978, 1115.
36. *Sasaki S., Koga K.*, Heterocycles, 12, 1305 (1979).
37. *Van Keulen B. J., Kellogg R. M.*, неопубликованные результаты.
38. *Ben-Naim A.*, Hydrophobic Interactions, Plenum Press, New York, N. Y., 1980.
39. *Murakami Y., Sunamoto J., Kano K.*, Chem. Lett., 1973, 223.
40. *Guthrie J. P.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, 897.
41. См., например: а) *Blyth C. A., Knowles J. R.*, J. Am. Chem. Soc., 93, 3017, 3021 (1971); б) *Hershfield R., Bender M. L.*, ibid., 94, 1376 (1972).
42. *Murakami Y. et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., 50, 3365 (1977).
43. *Murakami Y. et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1979, 1560.
44. *White H. B., III*, Pyridine Nucleotide Coenzymes, Everse J., Anderson B. M., You K. S. (eds.).
45. Например: *Fischli A., Süss D.*, Helv. Chim. Acta, 62, 48 (1979).
46. *Fischli A.*, ibid., 62, 882 (1979).
47. *Fischli A., Süss D.*, ibid., 62, 2361 (1979).
48. *Fischli A., Müller P. M.*, ibid., 63, 529 (1980).
49. а) *Fischli A., Müller P. M.*, ibid., 63, 1619 (1980); б) *Fischli A., Daly J. J.*, ibid., 63, 1628 (1980) и цитированные в этой статье работы.
50. См., например: а) *Karrer P. et al.*, Helv. Chim. Acta, 20, 55 (1937); б) *Rafter G. W., Colowich S. P.*, J. Biol. Chem., 209, 773 (1954); в) *Abeles R. H., Hutton R. F., Westheimer F. H.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 712 (1957); г) *Mauzeyrall D., Westheimer F. H.*, ibid., 77, 2261 (1955); обзор, посвященный дигидропиридинам, см.: *Eisner U., Kuthan J.*, Chem. Rev., 72, 1 (1972).
51. а) *Jones J. B., Taylor K. E.*, Can. J. Chem., 54, 2974, 2969 (1976); б) *Taylor K. E., Jones J. B.*, J. Am. Chem. Soc., 98, 5687 (1976).
52. Обсуждение действия ферментов см.: а) *Eklund H. et al.*, FEBS Lett., 44, 200 (1974); б) *Adams M. J. et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974, 1968; в) *Hill E. et al.*, J. Mol. Biol., 72, 577 (1972); г) *Lazdunski M.*, Prog. Bioorg. Chem., 3, 81 (1974).
53. Например: а) *Ohno A. et al.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 328; б) *Gase R. A., Pandit U. K.*, J. Am. Chem. Soc., 101, 1979 (1979).
54. Например: *Baba N., Oda J., Inouye Y.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1980, 815 и цитированные в этой статье работы.
55. а) *Yarmolinsky M. B., Colowick S. P.*, Biochim. Biophys. Acta, 20, 177 (1956); б) *Biellmann J. F., Callot H. J.*, Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 1154.
56. *de Vries J. G., Kellogg R. M.*, J. Org. Chem., 45, 4126 (1980).
57. Некоторые применения см.: *Pandit U. K. et al.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1974, 627 и цитированные в этой статье работы.
58. *Behr J. P., Lehn J.-M.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 143.
59. Например: а) *Colowick S. P. et al.*, J. Biol. Chem., 195, 95 (1952); б) *Kaplan N. O., Colowick S. P., Neufeld E. F.*, ibid., 195, 107 (1952); в) *Kaplan N. O., Colowick S. P., Neufeld E. F.*, ibid., 205, 1 (1953); г) *Kaplan N. O., Colowick S. P., Neufeld E. F.*, Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 11, 238 (1952); д) *Cilento G.*, Arch. Biochem. Biophys., 88, 352 (1960); е) *Spielgel M. J., Drysdale G. R.*, J. Biol. Chem., 235, 2498 (1960); ж) *Ludowieg J., Levy A.*, Biochemistry, 3, 373 (1964); з) *van Bergen T. J., Mulder T., Kellogg R. M.*, J. Am. Chem. Soc., 98, 1960 (1976); и) *Bergen T. J., Mulder T., van der Veen R. A., Kellogg R. M.*, Tetrahedron, 34, 2377 (1978).
60. Эти процессы гидридного обмена можно использовать для определения окислительно-восстановительных потенциалов 1,4-дигидропиридинов; *Piepers O., Kellogg R. M.*, готовящаяся публикация.

61. Behr J. P., Lehn J. M., *Helv. Chim. Acta*, **63**, 2112 (1980).
62. Ash R. P., Herriott J. R., Deranleau D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4471 (1977).
63. Kosower E. M., *ibid.*, **78**, 3497 (1956); см. также: Piepers O., Kellogg R. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 1154.
64. Hantzsch A., *Liebigs Ann. Chem.*, **215**, 1 (1882).
65. Kellogg R. M. et al., *J. Org. Chem.*, **45**, 2854 (1980).
66. Haley C. A. C., Maitland P., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3155.
67. van Bergen T. J., Kellogg R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3882 (1977).
68. van der Veen R. H., Kellogg R. M., Vos A., van Bergen T. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 923.
69. van Bergen T. J., Kellogg R. M., неопубликованные результаты.
70. van Bergen T. J., Hedstrand D. M., Kruizinga W. H., Kellogg R. M., *J. Org. Chem.*, **44**, 4953 (1979).
71. а) Pandit U. K., Mas Cabré F. R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 552; б) Ohnishi Y., Kagami M., Ohno A., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4766 (1975); в) Endo T., Hayashi Y., Okawara M., *Chem. Lett.*, 1977, 391; г) Endo T., Kawasaki H., Okawara M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 23; д) Ohnishi Y., Numakunai T., Ohno A., *ibid.*, 1975, 3813; е) van Ramesdonk H. J., Verhoeven J. W., Pandit U. K., de Boer T. J., *Rec. trav. Chim. Pays-Bas*, **97**, 195 (1978).
72. а) Ohno A., Ikeguchi M., Kimura T., Oka S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 328; б) Ohno A., Ikeguchi M., Kimura T., Oka S., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7036 (1979).
73. В качестве примера и список литературы см.: а) Newkome G. R., Kawato T., *J. Org. Chem.*, **44**, 2693 (1979); б) Newkome G. R., Kawato T., Nayak A., *ibid.*, **44**, 2697 (1979); в) Heimann U., Vögtle F., *Angew. Chem.*, **90**, 211 (1978); г) Izatt R. M. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2365 (1977); д) Newkome G. R. et al., *Chem. Rev.*, **77**, 513 (1977); е) Bradshaw J. S., Stott P. E., *Tetrahedron*, **36**, 461 (1980).
74. Wang S. S. et al., *J. Org. Chem.*, **42**, 1286 (1977).
75. Piepers O., Kellogg R. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 383.
76. Об использовании CsF в синтезе краун-эфиров см.: Reinhoudt D. N., de Jong F., Tomassen H. P. M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2067.
77. Kruizinga W. H., Kellogg R. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 286; *J. Am. Chem. Soc.*, в печати.
78. van Keulen B. J., Kellogg R. M., Piepers O., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 235.
79. Buter J., Kellogg R. M., *ibid.*, 1980, 466.
80. Strijtveen B., Vriesma B., Kellogg R. M., неопубликованные результаты.
81. de Vries J. G., Kellogg R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2759 (1978).
82. Jouin P., Troostwijk C. B., Weremus Buning G., Talma A. G., в печати.
83. Jouin P., de Vries G. J., Kellogg R. M., неопубликованные результаты.
84. Интерес к образованию макролидов очень высок, см. обзоры: а) Nicolau K. C., *Tetrahedron*, **23**, 683 (1977); б) Masamune S., Bates G. S., Corcoran J. W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 585 (1977); в) Back T. G., *Tetrahedron*, **33**, 3041 (1977).
85. а) Rastetter W. H., Phillion D. P., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1469; б) Rastetter W. H., Phillion D. P., *J. Org. Chem.*, **45**, 1535 (1980).
86. Другие подходы см. [77].
87. а) Shinkai S., Ogawa T., Kusano Y., Manabe O., *Chem. Lett.*, **1980**, 283; б) Shinkai S. et al., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4569; в) Shinkai S. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 375; г) Shinkai S. et al., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4463; д) Shinkai S. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5860 (1980).
88. Аналитическое применение в химии циклодекстринов см.: Ueno A., Takahashi K., Osa T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 837. Несколько ино-

- подход приводится в работе: *Kojima M., Toda F., Hattori K.*, Tetrahedron Lett., 1980, 2721.
89. *Kahn O. et al.*, J. Am. Chem. Soc., 102, 5935 (1980).
90. См., например: *Vanneste W. H., Zuberbühler A.*, in: Molecular Mechanisms of Oxygen Activation, Hayaishi O. (ed.), Academic Press, New York, N. Y., 1974, pp. 371—404.
91. *Tabushi I., Sasaki H., Kuroda Y.*, J. Am. Chem. Soc., 98, 5727 (1976).
92. *Buter J., Kellogg R. M.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1980, 466.
93. См., например, интервью с лордом Тоддом: Chem. Eng. News., 58, 28, Oct. 6 (1980), а также: *Lehn J.-M.*, Struct. Bonding, 16, 1 (1973).

Образование комплексов нейтральных молекул и анионов с краунподобными хозяевами

Фриц Фёгтле, Хайнц Зигер, Вальтер Манфред Мюллер

Fritz Vögtle, Heinz Sieger, Walter Manfred Müller, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1, FRG

1. Введение. Проблемы комплексообразования незаряженных частиц по типу «гость — хозяин» и их значение

Комплексы различных нейтральных молекул с кратной стехиометрией еще относительно мало изучены [1], хотя этот тип комплексообразования играет основополагающую роль в таких биохимических процессах, как спаривание гетероциклических оснований нукleinовых кислот [2], взаимодействия фермент — субстрат или лекарственный препарат — рецептор. «Молекулярная биология является поразительной иллюстрацией того факта, что молекулы, стерически и функционально «стыкующиеся» друг с другом, вместе взятые, открывают совершенно новые функциональные возможности» [1г]. В этом плане правильным подходом является «планирование и синтез молекул разнообразных типов, сконструированных так, что они входят одна в другую и, таким образом, сами по себе организованно образуют функциональные системы, в которых функциональные группы прочно удерживаются межмолекулярными силами в нужном расположении» [1г].

Хотя в настоящее время имеется много данных о взаимодействиях посредством водородных связей, тем не менее для комплексообразования с нейтральными (незаряженными) молекулами-гостями сегодня трудно предложить какие-либо специфические хозяева (рецепторы). Имеется множество данных о комплексах нейтральных молекул других типов, как, например, межмолекулярные комплексы с переносом заряда [3]. В то же время сведения о веществах-хозяевах с вогнутым молекулярным скелетом, способных захватывать или окружать выпуклые нейтральные молекулы за счет образования полости или псевдополости, крайне незначительны.

Данная статья представляет собой обзор выполненных к настоящему времени теоретических и экспериментальных работ по комплексообразованию малых нейтральных молекул-гостей в полостях или псевдополостях хозяев [4]. Следует отметить, что, за исключением нескольких комплексов, в большинстве случаев не выяснено, находится ли молекула гостя во внутримолекулярной полости одной молекулы-хозяина или

в межмолекулярных полостях кристаллической решетки хозяина. Это обычно можно установить лишь при помощи рентгеноструктурного анализа.

Основное внимание в данном обзоре уделяется новым возможностям внедрения в малые мономолекулярные полости коронандов [5] (краун-соединений), криптандов [5], катапинандов и подандов [4а, 6] (открытоцепные краунподобные соединения). Под *нейтральными молекулярными комплексами* [7] этих соединений следует понимать аддукты с малыми молекулами, основную роль в связывании которых играют взаимодействия, не являющиеся электростатическими (ионными). Поскольку эти комплексы имеют целочисленную простую стехиометрию, они, по-видимому, не принадлежат к типу комплексов внедрения, образуемых с участием кристаллической решетки мочевины [8], или соединениям дианинового типа, содержащих *межмолекулярные* полости [9]. Таким образом, в данной работе не рассматриваются многочисленные комплексы внедрения в полостях или каналах кристаллической решетки мочевины [8] и тиомочевины [8, 9], диамина [10], пергидротрифенилена [11], три-*o*-тимотида [12], дезоксихолевых кислот [13], β -гидрохинона [14], гваяканина [15], трифенилметана [16], трис(*o*-фенилendiокси)циклотрифосфазана [17] и других [16, в, е, ж, к, м]. Не будут также описываться комплексы внедрения на основе α -, β - и γ -циклодекстринов и их производных [19], обладающих легко доступными внутримолекулярными полостями, которые могут использоваться для проведения стереоселективных реакций, моделирующих ферментативные процессы.

Комплексы внедрения, образуемые пересекающимися двумерными кристаллическими решетками глинозема, графита и слюды, описывались ранее [1в, е, л, м].

2. Моноциклические краун-соединения как хозяева для нейтральных молекул-гостей

2.1. Тиомочевина, мочевина и аналогичные молекулы-гости, содержащие полярную NH-связь*

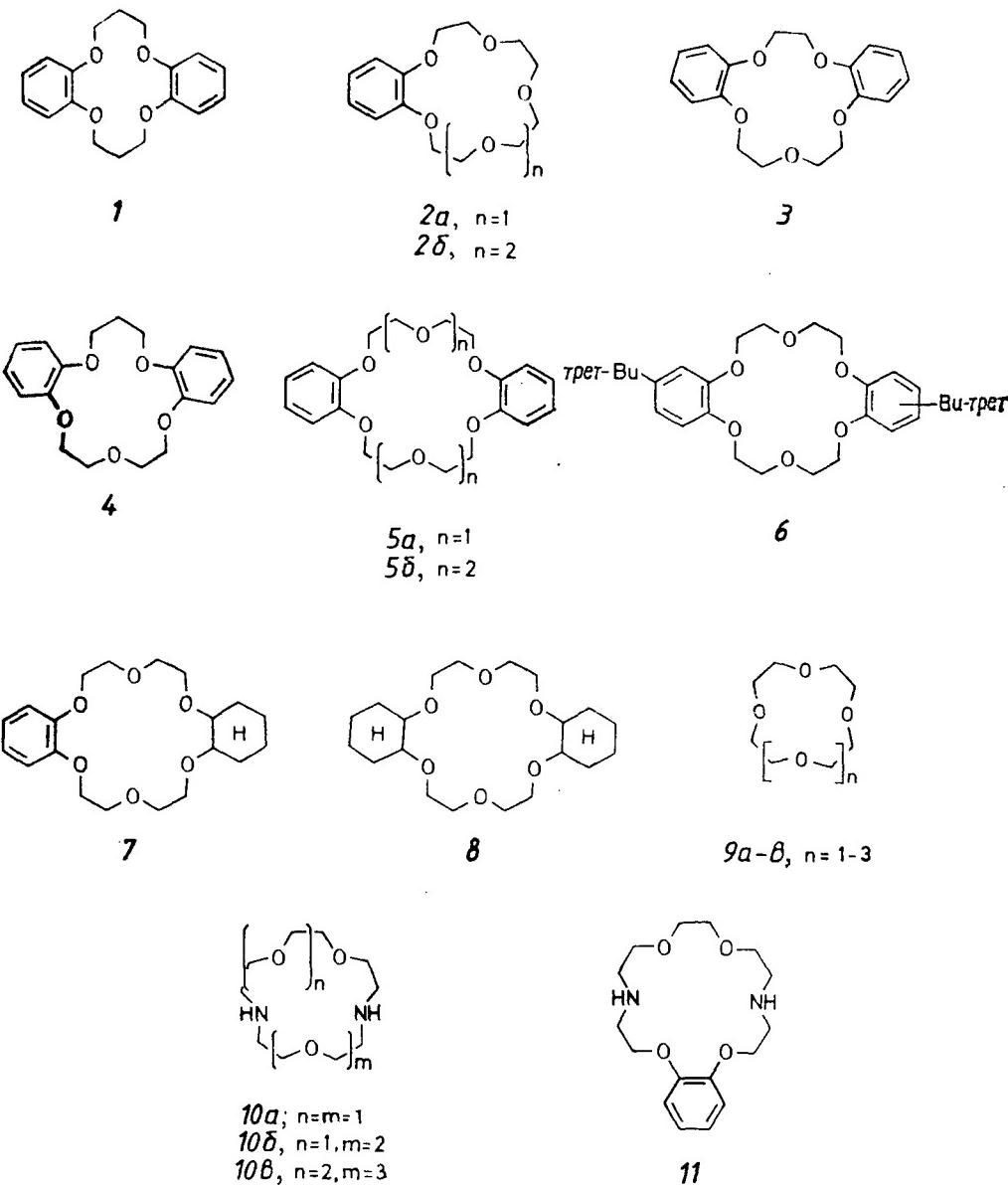
Впервые об образовании кристаллических комплексов нейтральными молекулами, такими, как *тиомочевина*, с краун-эфирами сообщил Педерсен [19]. Стехиометрический состав выделенных краун-эфирных комплексов тиомочевины, N-фенилтио-

* Краун-эфиры способны образовывать комплексы также и с аренами, а не только с полярными соединениями [Diederich F., Dick K., Griebel O., J. Am. Chem. Soc., 108, 2273 (1986)]. — Прим. перев.

Таблица 1. Кристаллические комплексы коронандов 1—15 с мочевиной, тиомочевиной и родственными соединениями

Хозяин	Гость	Стехиометрия хозяина : гость	Т. пл., °C	Литература
2a	Тиомочевина	1:4	152—164	19
	Тиоацетамид	1:2	84—87	33
	Тиобензамид	1:2	81—82	19
2б	Тиомочевина	1:1	127	19
3	Тиомочевина	1:1	115—117	19
4	Тиомочевина	3:1	123—124	19
5a	Тиомочевина	1:1	165—166	19
5б	Тиомочевина	2:7	105—106	19
6	Тиомочевина	1:6	178—180	19
7	Тиомочевина	1:6	175—180	19
		1:5	167—174	19
		1:6	168—173	19
8 (изомер А)	Тиомочевина	1:6	175—176	19
	Тиомочевина	1:6	189—193	19
	Тиомочевина	1:6	168—172	19
	Тиомочевина	1:6	197—198	19
8 (изомер Б)	Тиобензамид	1:2	154—156	19
	N-Фенилтиомочевина	1:2	179—180	19
	1-Фенилсемикарбазид	1:2	150—158	19
	1-Фенилтиосемикарбазид	1:1	155—165	19
	4-Фенилтиосемикарбазид	1:2	144—145	19
	2-Тиазолидинтион	1:2	125—127	19
	Формамид	1:2	92—97	28a
9в	Ацетамид	1:2	55—58	33
	Тиоацетамид	1:2	111; 121—123	33
	Бензолсульфамид	1:2	95	21
	Мочевина	1:4	145—148	20
	Тиомочевина	1:4	168—170	20
	Дитиооксамид	1:1	149—154	20
	Тиомочевина	1:4	145—148	20
10б	Формамид	1:1	130; 139—141	28a
12a	Формамид	3:2	140; 152—159	28a
15	Формамид			

мочевины, 2-тиазолинидиона, тиобензамида и других нейтральных молекул-гостей (табл. 1) колеблется совершенно бессистемно от одной до шести молекул-гостей на одну молекулу полизефира. Педерсен предположил, что размер молекулы-гостя ($6-7 \text{ \AA}$) и наблюдаемая стехиометрия исключают возможность



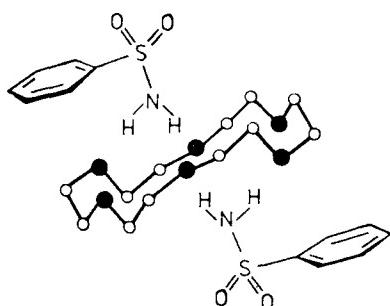
образования традиционных комплексов внедрения в кристаллической решетке мочевины [8б, в] и точная природа этих комплексов неясна.

Интерес представляет то, что как мочевина, так и тиомочевина увеличивают растворимость дibenзо-18-краун-6. Тем не менее «представляет интерес, что несмотря на эффект мочевины...» при работе с ней по той же методике, что и с тиомочевиной, кристаллические комплексы мочевины с полиэфирами не образуются [19]. В тех случаях, когда краун-эфирный цикл слишком мал для потенциального гостя [19], как в случае дibenzo-14-краун-4 (1), кристаллический комплекс также не образуется.

Тем не менее удалось получить кристаллические комплексы мочевины с 18-краун-6 (9в) идиаз [2.2]-коронандом (10б) (данные приведены в табл. 1). Оказалось также возможным показать, что открытые аналоги циклических краун-эфиров образуют стехиометрические комплексы с мочевиной и тиомочевиной (см. разд. 3.1.1).

Комплекс состава 1:2 (хозяин: гость) 18-краун-6 с бензольсульфамидом [21] (рис. 1) в основном удерживается водородными связями NH...O; краун-эфир принимает ту же конформацию, что и в свободном состоянии. Однако сравнение эллиптической формы краун-эфира в данном комплексе с практически круговым его расположением в других комплексах указывает на способность скелета 18-краун-6 приспособливаться к нейтральным молекулам-гостям*.

Рис. 1. Компьютерное изображение комплекса 18-краун-6 с бензольсульфамидом состава 1:2 [21].



же конформацию, что и в свободном состоянии. Однако сравнение эллиптической формы краун-эфира в данном комплексе с практически круговым его расположением в других комплексах указывает на способность скелета 18-краун-6 приспособливаться к нейтральным молекулам-гостям*.

2.2. Нейтральные молекулы-гости, содержащие полярные CH-связи

Получены кристаллические комплексы краун-соединений с нейтральными молекулами, обладающими CH-кислотностью, такими, как ацетонитрил [22—24], диметиловый эфир ацетил-ендикарбоновой кислоты [25], малонодинитрил [26] и другими** (табл. 2).

* Дипептиды также образуют с 18-краун-6 комплексы состава 1:1. Эти комплексы наиболее устойчивы, если концевая N-группа представляет собой фрагмент глицина. Природа C-концевой группы гораздо меньше отражается на величине константы устойчивости (Бидзина В. А., Головкова Л. П., Яцимирский К. Б. — ЖОХ, 1986, 56, с. 1412). — Прим. перев.

** Изучены ИК-спектры комплексов 18-краун-6 с нитрометаном и пердейтерированным ацетонитрилом в области 500—50 см⁻¹ [McKeena W., Eyring E., Appl. Spectr., 40, 16 (1986)]. — Прим. перев.

Таблица 2. Нейтральные молекулярные комплексы коронандов с гостями, содержащими полярные СН-связи

Хозяин	Гость	Стехиометрия хозяина : гость	Т. пл., °C	Литература
2a	Малонодинитрил	1:1	38—40	26
8	Малонодинитрил	1:1	125—136	26
9б	Малонодинитрил	1:1	42—44	26
9в	Нитрометан	1:2 (1:1,8)	107—115	22, 26
	Ацетонитрил	1:2 (1:1,6)	77	22, 24 26
	Малонодинитрил	1:2	138	26
	Бромомалонодинитрил	1:2	58	26
	Динитрил янтарной кислоты	1:2	88	26
	Динитрил глутаровой кислоты	1:1	54	26
	Динитрил адициновой кислоты	1:1	56	26
	Цианоуксусная кислота	1:1:1 H ₂ O	77	26
	Малеиновый ангидрид	1:2	83	26
	Диметилсульфоксид	1:2	128—137	20
	Диметилсульфон	1:2	94—95	20
	Диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты	1:1	101	25
10а	Бензилхлорид	1:1,1	186—192 (разл.)	26
10б	Бензилхлорид	1:1,5	172—175	26
10в	Бензилхлорид	1:0,8	197—200	26
11	Бензилхлорид	1:0,9	160—172	26
12а	12-Краун-4	1:1	170—174	28а
	Ацетонитрил	1:1	131 139—141 (разл.)	28а
	Нитрометан	1:1	130 139—141 (разл.)	28а
	Диметилформамид	1:1	117—125 139—141 (разл.)	28а
	Диметилацетамид	1:1	65 128—133 (разл.)	28а
	Диметилсульфоксид	1:1	125 139—141 (разл.)	28а
	Диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты	1:1	85; 141—151	28и
	Диацетил	1:1	125; от 133	28а

Продолжение табл. 2

Хозяин	Гость	Стехиометрия хозяин : гость	T, пл. °C	Литература
126	Этилеングликоль	1:2	125; от 133	28а
	Мезитилен	3:1	70; от 173	28а
	Ацетонитрил	3:2	79—80; 99—100	28а
18	Нитрометан	1:1	85—90; 179 205—209	28а
	Ацетонитрил	3:2	140; 145—149	28а
15	Нитрометан	1:1	140—152	28а
	Диметилсульфоксид	2:1	174; 210—211	28а
	Нитрометан	3:2	150—160	28а
17	Ацетонитрил	3:2	85; 112—114 120—122	28а
	Нитрометан	3:2	100; 111—113 120—122	28а
18	Нитрометан	1:1	136—138	29
19	Хлороформ	1:1	218—220	29
20	Малонодинитрил	1:2	60	32а

До настоящего времени в целом остаются верными высказывание Крама и Лиотты [24а]: «Природа взаимодействия гостя с хозяином неясна. Вполне возможно, что различные субстраты по-разному взаимодействуют с хозяином, образуя в одном случае комплекс, в другом — сольват и т. д. Интуитивно представляется, что образованию твердого аддукта гость — хозяин благоприятствуют два фактора. Большой размер 18-членного цикла и его подвижность могут благоприятствовать захвату в «щели» других молекул с упорядочением кристаллической решетки. Вторым фактором, вероятно сказывающимся на образовании подобных комплексов, является многочисленность распределенных по циклу электроотрицательных гетероатомов, способных в составе кристаллической решетки к взаимодействию с гостем, что приводит к дальнейшему упорядочению этой решетки. Поэтому мы сознательно используем термин «комплекс» и понимаем, что лишь структурные данные, полученные непосредственным наблюдением (например, рентгеноструктурный анализ), позволят установить природу индивидуальных комплексов».

Впервые рентгеноструктурный анализ кристаллического комплекса с нитрометаном* был проведен Де Буром и Нортом (упоминается в работе [22], посвященной комплексу 18-краун-6 с ацетонитрилом, полученному Гокелем, Крамом, Лиоттой и сотр. [24а] в 1974 г.). Поскольку этот комплекс обладает неопределенной меняющейся стехиометрией, его рентгеноструктурный анализ затруднен. После растворения 18-краун-6 (9_v) в небольшом количестве ацетонитрила он выкристаллизовывается в виде красивых больших бесцветных прозрачных кристаллов и может служить для очистки лиганда, поскольку последний после вакуумной отгонки ацетонитрила выделяется в чистом виде [24].

Макроциклические азакоронанды, такие, как 10_a — 10_v и 11, могут в ацетонитриле образовывать твердые комплексы с бензилхлоридом, причем свойства комплекса зависят от стехиометрического соотношения исходных компонентов [26] (табл. 2).

В 1975 г. с помощью рентгеноструктурного анализа Гольдбергу [25] удалось описать стереохимию комплекса 18-краун-6 с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (рис. 2). Интересно отметить, что в данном комплексе все шесть атомов кислорода в каждой из молекул краун-эфира участвуют в связывании двух молекул диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, удерживаемых с противоположных сторон макроцикла «при помощи диполь-дипольных взаимодействий между электроотрицательными атомами кислорода макроцикла и электроположительными атомами углерода и метильными группами гостя» [25].

Недавно при помощи рентгеноструктурного анализа [27б] была определена стереохимия комплекса 18-краун-6 с диметилсульфоном [20], имеющего состав 1 : 2. Для уменьшения разложения на воздухе необходимо покрывать кристаллы аральдитом. Поэтому для полного определения всех интенсивностей потребовалось два кристалла. Показано, что центрально-симметричная молекула 18-краун-6 в комплексе относится к группе симметрии D_{3d} и величины длин связей и валентных углов в комплексе и свободном лиганде при комнатной температуре практически не различаются [27а]. Две молекулы диметилсульфона взаимодействуют с лигандом 18-краун-6 за счет двух или, возможно, трех связей C(13)—H...O, как показано на рис. 3. Атомы кислорода отклоняются от плоскости макроцикла на 0,115, 0,098, и 0,187 Å соответственно, а атом C(13) отстоит

* Недавно было проведено рентгеноструктурное исследование комплексов нитрометана с краун-эфирами (Weber E., Franken S., Puff H., Ahrendt J., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1986, 467). — Прим. перев.

от этой плоскости на 1,632 Å. В то же время связь S—C образует с нормалью к плоскости макроцикла угол 18,9°. По-видимому, все атомы кислорода краун-эфира являются акцепторами водородных связей, расположенных копланарно с $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -фрагментами. Это, скорее, соответствует тригональному, чем тетрагональному окружению атома кислорода. Имеющееся в этом комплексе взаимодействие со всеми тремя атомами водорода метильных групп отличается от взаимодействия между метильными группами диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты [25]. Объем, занимаемый молекулой комплекса, мало отличается от объема, занимаемого молекулами компонентов в индивидуальных кристаллах.

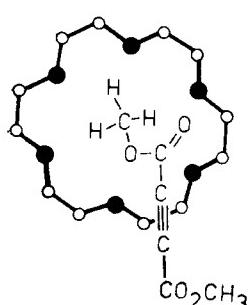


Рис. 2. Схематическое изображение кристаллической структуры комплекса 18-краун-6 с диметиловым эфиrom ацетилендикарбоновой кислоты [25].

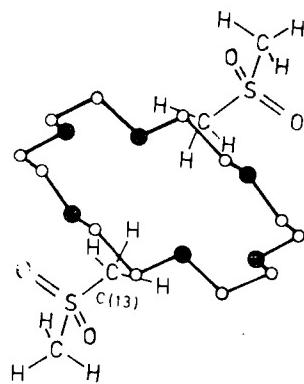


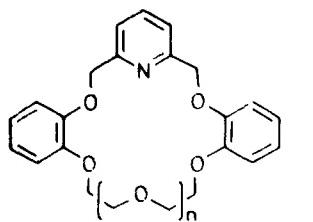
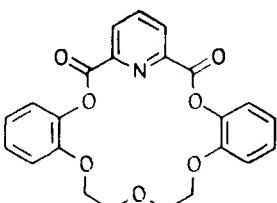
Рис. 3. Схематическое изображение кристаллической структуры комплекса 18-краун-6 с диметилсульфоном [27б].

Выпускаемый промышленностью дibenзопиридино-18-краун-6 (*12a*) образует комплексы с еще большим числом нейтральных молекул [28а, б]. Выделены и охарактеризованы кристаллические стехиометрические комплексы *12a* с ацетонитрилом, а также с рядом других органических нейтральных соединений, включая краун-эфиры (табл. 2).

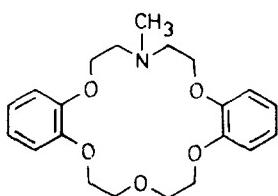
Кроме того, выделен комплекс состава 1:1 основного 4-диметиламинопиридинового лиганда *18* с CH_3CN [29] (см. табл. 2).

Кнёхель и сотр. [26, 30—32] описали другой ряд комплексов с кратной стехиометрией, образуемых краун-эфирами с соединениями, обладающими СН-кислотностью. Использовавшиеся нейтральные гости перечислены в табл. 2.

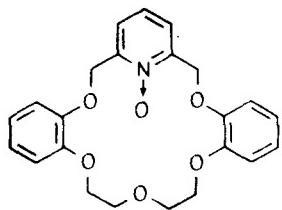
Однако такие склонные к енолизации СН-кислотные соединения, как *ацетоуксусный эфир* и *ацетилацетон*, не образуют, по-видимому, комплексов с 18-краун-6. В ряду изучавшихся

 $12a, n=1$
 $12\delta, n=2$ 

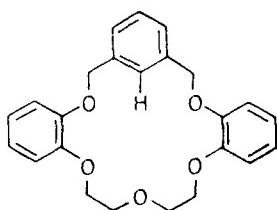
13



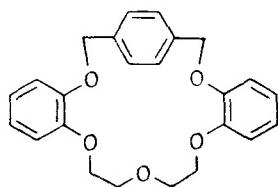
14



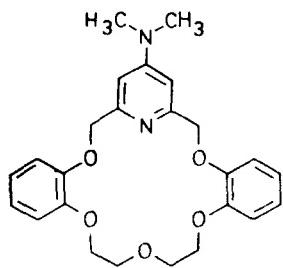
15



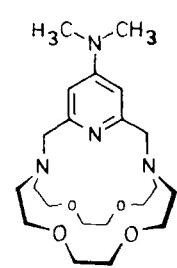
16



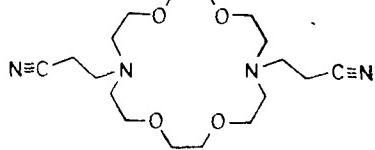
17



18



19



20

динитрилов при переходе от малонодинитрила к адиподинитрилу СН-кислотность резко снижается, и параллельно понижаются температуры плавления соответствующих комплексов. Сдвиг сигналов протонов в ПМР-спектре в сторону слабого поля, а также температурная зависимость сигналов протонов [26] подтверждают наличие водородных связей, что согласуется с СН-кислотными свойствами этих соединений.

На рис. 4 показаны кристаллическая и молекулярная структуры комплекса малонодинитрила с 18-краун-6 [30]; как показывают две приведенные проекции, обе молекулы малонодинитрила зафиксированы у противолежащих атомов кислорода посредством водородных связей.

Измеренные межатомные расстояния ясно указывают на то, что этот комплекс, образованный за счет водородных связей и диполь-дипольных взаимодействий, в основном аналогичен ион-дипольным комплексам 18-краун-6 с катионами типа Rb^+ .

и Cs^+ . Все торсионные углы при связях C—C скошены (синклинальны), при C—O-связях — заторможены (антиперипланарны). Таким образом, конформация 18-краун-6 в комплексе с малонодинитрилом практически такая же, как и в его комплексах с K^+ , Rb^+ и Cs^+ .

Микрокалориметрические измерения позволяют определить устойчивость комплексов [31], и на их основании можно сделать вывод, что данный гость может даже конкурировать с протонными растворителями, образующими водородные связи.

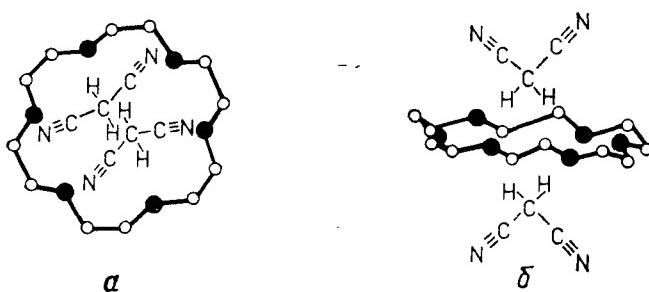


Рис. 4. Пространственная структура комплекса 18-краун-6 с малонодинитрилом [30].

a — вид сверху; *б* — вид сбоку.

Недавно была установлена кристаллическая и молекулярная структура бесцветного комплекса состава 1 : 2, образуемого N,N'-дизамещенным азакоронандом (20) с малонодинитрилом [32]. На рис. 5 приведена кристаллическая структура данного комплекса. Один кислый атом водорода каждой молекулы малонодинитрила не участвует в образовании водородных связей, а второй атом водорода в соответствии с закономерностями, найденными ранее в случае открытых систем (см. разд. 3.1.1), образует расщепленную водородную связь, соединяющую мостиком атомы азота и кислорода. Еще одна водородная связь между 2-цианоэтильной группой и атомом азота гостя придает комплексу дополнительную устойчивость.

Полярные производные янтарной кислоты, такие, как динитрил, связывают группы $-\text{CH}_2-\text{CH}$ [31], по-видимому, прочнее, чем группы $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ [32].

С пиридокраун-эфиром 12 a другой ряд полярных молекул, таких, как *N*-метилформамид, диметилформамид, диметилацетамид, ацетоуксусный эфир, ацетилацетон, *α*-пиколин, коллидин и даже этиленгликоль и 12-краун-4, образует кристаллические комплексы со сложной стехиометрией или даже нестехиометрические комплексы (см. табл. 2).

Аналогично пиридинокраун-эфиру 12 a , представляющему собой простой моноциклический рецептор нейтральных молекул с поляризованными CH_3 - или CH_2 -группами, пиридинокраун-эфир 13 [28б] образует с нитрометаном комплекс состава 1:1 (табл. 2). В случае азакоронанда 14 [28а] с более гибкой структурой, содержащего те же самые донорные атомы, но без пиридинового ядра, подобный комплекс пока не получен. В табл. 2 приведены некоторые нейтральные молекулярные комплексы соединений 2 a , 9 v и 15—19.

Недавно были выделены кристаллические стехиометрические комплексы таких летучих высокотоксичных соединений с кислыми метильными или метиленовыми группами, как диметилсульфат, N,N -диметилнитрозоамин, метилтозилат, 2-хлороэтилтозилат, метилсульфонилхлорид, мезилсульфонилбромид, бензилхлорид, эпихлоргидрин и уксусный ангидрид (табл.

3) [33]. С комплексами этих реагентов с 18-краун-6 (9 v) и дibenзопиридино-18-краун-6 (12 a) легко манипулировать, давление паров этих, по всей видимости, «молекулярно-капсулированных» соединений, мало, как показали опыты в трубке Драгера с комплексом 18-краун-6 с диметилсульфатом. Благодаря своему стехиометрическому составу их удобнее по сравнению с чистыми гостями применять как алкилирующие и ацилирующие агенты. Возможность осуществления с помощью таких реагентов селективного алкилирования является предметом дальнейших исследований.

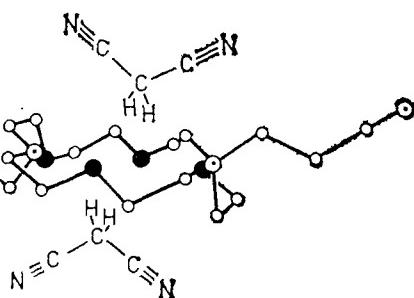


Рис. 5. Кристаллическая структура комплекса азакоронанда 20 с малонодинитрилом [32а].

2.3. Замещенные гидразины как нейтральные молекулярные гости

С фенилгидразином, 4-нитрофенилгидразином и 2,4-динитрофенилгидразином 18-краун-6 легко образует кристаллические стехиометрические комплексы, некоторые из которых приведены в табл. 4 (см. также разд. 3.1.2). Большинство этих комплексов имеет стехиометрию 1:2 [34]; это показывает, что, как и в комплексе 18-краун-6 с бензолсульфамидом [21], молекула гидразина связана водородными связями с каждой стороной краун-эфирного макроцикла.

Таблица 3. Кристаллические стехиометрические комплексы токсичных и летучих реагентов с нейтральными краун-соединениями [33]

Хозяин	Гость	Стехиометрия хозяин : гость	Т. пл., °C
9в	Диметилсульфат	1:1	88—94
	Метилсульфонилхлорид	1:2	87; 103; 106—110
	Метилсульфонилбромид	1:2	79; 92; 103—107
	Метилтозилат	1:2	62—64
	2-Хлороэтилтозилат	1:2	56—58
12в	N,N-Диметилнитрозоамин	2:1	125; 138—140
	Бензилхлорид	2:1	145—155
	Эпихлоргидрин	2:1	125—132
	Уксусный ангидрид	2:1	128—132; 138—143

Таблица 4. Стхиометрические кристаллические комплексы 18-краун-6 (9в) с замещенными гидразинами [34]

Гость	Стхиометрия хозяин : гость	Т. пл., °C
Фенилгидразин	1:2	90—91
4-Нитрофенилгидразин	1:2	140—143
2,4-Динитрофенилгидразин	1:2	164—168
4-Толуолсульфонилгидразин	1:2	109—111
N,N'-Диформилгидразин	1:2	125—130

Вышеприведенная интерпретация подтверждается данными рентгеноструктурного анализа комплекса 18-краун-6 с 2,4-динитрофенилгидразином [35]. Как показано на рис. 6, молекулы 2,4-динитрофенилгидразина почти перпендикулярны плоскости макроцикла. Поэтому атомы водорода гидразина образуют водородные связи с эфирными атомами кислорода лиганда, и, по-видимому, один атом водорода взаимодействует с парой атомов кислорода за счет расщепленной водородной связи. Вторая молекула 2,4-динитрофенилгидразина точно таким же образом соединена с обратной стороной цикла лиганда. Кристаллы этого комплекса очень устойчивы. Они не разрушаются при длительном рентгеновском облучении в отличие от кристаллов комплекса незамещенного фенилгидразина. По всей вероятности, увеличение кислотности гидразиновой группы за счет

введения двух нитрогрупп делает водородные связи в комплексе более прочными.

Краун-эфирные комплексы фенилгидразинов пригодны для стабилизации этих реагентов, поскольку они являются кристаллическими, стехиометрическими и устойчивыми. Их можно также использовать как *межфазные реагенты* в реакциях нейтральных молекул с карбонильными соединениями. Для получения гидразиновых производных вместо водных растворов неорганических кислот или диметилсульфоксида [36] в мягких условиях можно применять такие растворители, как толуол, нитрометан, ацетонитрил, этанол и т. д. Таким образом, эта реакция — новый удобный альтернативный метод получения фенилгидразонов карбонильных соединений.

Другие краун-соединения, такие, как *дibenzo-18-краун-6* (5а), *дibenзопиридино-18-краун-6* (12а), *дициклогексано-18-краун-6* (8), *15-краун-5* (9б), *12-краун-4* (9а) и [2.2]-*диазакоронанд* (10б), также увеличивают растворимость 2,4-динитрофенилгидразина в толуоле и бензоле, хотя до настоящего времени стехиометрические комплексы были выделены лишь для 9б и 12а [30].

Солюбилизация незаряженных частиц при помощи краун-эфирных лигандов открывает новые возможности в межфазном катализе, которые недостижимы с помощью межфазных реагентов олиевого типа.

2.4. Ароматические амины и фенолы как гости

В табл. 5 приведены полученные к настоящему времени кристаллические комплексы краун-соединений с анилинами, а также с фенолами и аминофенолами [37а].

На рис. 7 показаны результаты рентгеноструктурного анализа комплекса 18-краун-6 с 2,4-динитроанилином состава 1 : 2

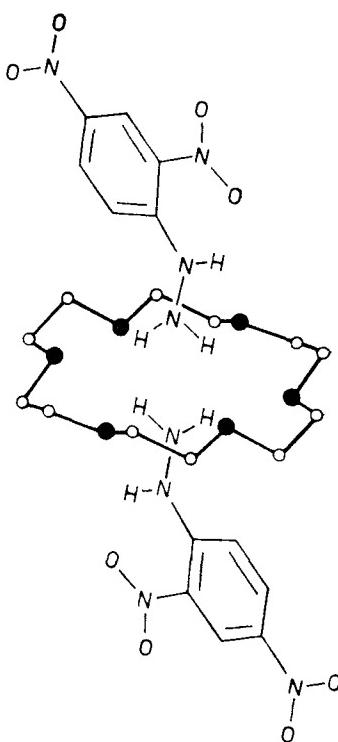


Рис. 6. Кристаллическая структура комплекса 18-краун-6 с 2,4-динитрофенилгидразином состава 1 : 2 [35]. Молекулы гостя расположены с противоположных сторон макроцикла.

Таблица 5. Комплексы 18-краун-6 (9 θ) с ароматическими аминами, фенолами и аминофенолами [37а]

Гость	Стехиометрия хозяин : гость	T. пл., °C
4-Нитроанилин	1:2	89—97
2,4-Динитроанилин	1:2	127—135
2,6-Диаминопиридин	1:2	81—88
2-Гидрокси-5-нитроанилин	1:2	105—113
3-Нитрофенол	1:2	49—56
2,4-Динитрофенол	1:2	59—67
2-Гидроксикиридин	1:2	66—83
2-Нитрорезорцин	1:1	72—75

Здесь в отличие от вышеописанного комплекса с гидразином аминогруппа образует водородные связи с тремя соседними атомами кислорода краун-эфира; одна дополнительная водородная связь образована с нитрогруппой самого 2,4-динитроанилина. Вторая молекула 2,4-динитроанилина связана с тремя другими атомами кислорода с противоположной стороны плоскости макроцикла, образуя комплекс, обладающий центральной симметрией [37б].

2.5. Вода как гость*

При комплексообразовании с циклическими лигандами [38]. таким образом, что полярные области лиганда (эфирные и карбонильные атомы кислорода) обращены внутрь лиганда, туда,

* В последнее время опубликованы результаты изучения комплексов краун-эфиров не только с фенолами и водой, но также и с органическими и неорганическими кислотами. Были получены следующие комплексы 18-краун-6 (L): $(\text{HCOOH})_3 \cdot L_2$, $(\text{CH}_3\text{COOH})_2 \cdot L$, $\text{CF}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot L$, $(\text{CCl}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O})_2 \cdot L$, $(\text{HClO}_4)_3 \cdot L_2$, $(\text{CH}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O})_2 \cdot L$, $\text{CH}_2\text{ClCOOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot L$, $\text{CH}_2\text{BrCOOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot L$, $\text{CH}_2(\text{CN})\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot L$ и охарактеризованы их ИК-спектры [Savoie P., Rodrigue A., Pigeon-Grosselin M., Ghenevert R., Can. J. Chem., 63, 1457 (1985)]. Изучены также кристаллическая и молекулярная структуры комплекса $\text{HOOC}-\text{COOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 18\text{-краун-6}$. Атомы кислорода O^2 и O^6 образуют водородные связи с молекулой воды (расстояния $\text{O} \cdots \text{O}$ 2,850 и 2,877 Å). Центрально-симметричные молекулы краун-эфира связаны водородными связями $\text{H}_2\text{O}-\text{HOOC}-\text{CO}-\text{OH}-\text{OH}_2$ в полимерные "колонки" (расстояния $\text{O}_{\text{воды}} \cdots \text{O}$ 2,555 и 2,560 Å). Цикл имеет конформацию (*транс-транс-транс*)₆. Связи C—O нормальной длины (1,484 Å), а CH_2-CH_2- 1,484 Å, что ниже стандартной величины 1,54 Å [Deguire S., Brisse F., Ouellet J., Savoie R., Can. J. Chem., 60, 142 (1986)].

где размещен катион (эндогидрофильность или эндополярофильность соответственно). В полость большего размера могут войти несколько атомов металлов. Так, в комплексе дибензо-24-краун-8 с роданидом калия [39] или *n*-нитрофенолятом натрия [40] координированы два иона калия или натрия. Описана структура комплекса того же лиганда, связывающего ион бария и молекулы воды [41]. Подобные комплексы, состоящие из более чем двух компонентов, например содержащие соли и воду или другие нейтральные молекулы, кроме молекулы лиганда, более подробно рассматриваются в разд. 6.4.

Важная роль, которую играет вода в процессе сольватации, была установлена при определении констант устойчивости комплексов путем экстракции гексафторофосфата *трет*-бутиламмония из водных растворов растворами краун-эфиров в CDCl_3 [42, 43]. Показано, что с помощью таких краун-эфиров, как 21a—12e, вода легко «растворяется» в хлороформе. Растворимость воды возрастает с увеличением размера макроцикла.

В тех случаях, когда полости краун-эфиров 21a—12e слишком велики для образования устойчивых комплексов состава 1:1 с солями, подобными гексафторофосфату *трет*-бутиламмония, образуются димеры, содержащие молекулы воды в качестве неотъемлемых компонентов [43]. Недавно описана [44] кри-

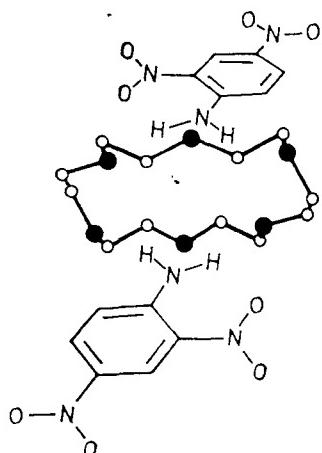
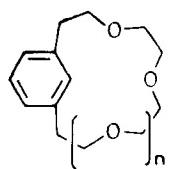
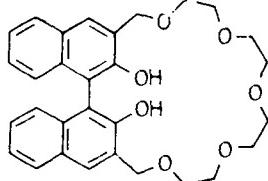


Рис. 7. Кристаллическая структура комплекса 18-краун-6 с 2,4-динитроанилином [37б].



21a-e, n=2-7



22

Проведено также исследование комплекса $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \frac{1}{2}(18\text{-краун-6}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Краун-эфир обладает симметрией D_{3d} . Атомы кислорода расположены на 0,2 Å попеременно выше или ниже плоскости макроцикла. Длина связи C—O 1,42 Å, а C—C, как и в предыдущем случае, — 1,48 Å. Угол C—C—O равен 109°, угол C—O—C — 112,9°. Каждый атом кислорода краун-эфира образует водородную связь с молекулой воды. Эти молекулы в свою очередь связаны с димерами из псевдотетраэдрических молекул H_3PO_4 . Молекулы воды расположены по разные стороны плоскости макроцикла. Водородные связи с участием H_3PO_4 прочнее (расстояния O...O 2,51—2,56 Å), чем с участием воды (O...O 2,70—2,88 Å) [Nordlander E., Burns J. H., Inorg. Chim. Acta, 115, 31 (1986)]. — Прим. перев.

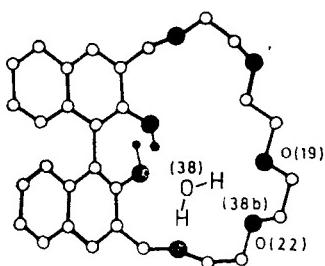


Рис. 8. Кристаллическая структура комплекса бинафтоильного краун-эфира с водой ($22 \cdot H_2O$).

Полость заполнена небольшой молекулой воды лишь частично. Координация осуществляется за счет трех водородных связей $H \cdots O$ и одной эндо-ориентированной CH_2 -группы [44a].

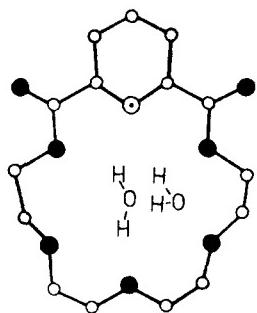
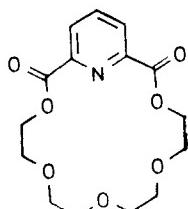


Рис. 9. Кристаллическая структура комплекса $23 \cdot 2H_2O$ [47].

Эфир 23 образует с водой комплекс состава 1:2 [47]. Как видно из рис. 9, две молекулы воды связаны водородными связями друг с другом и с двумя атомами кислорода краун-эфира, но не с атомом азота.



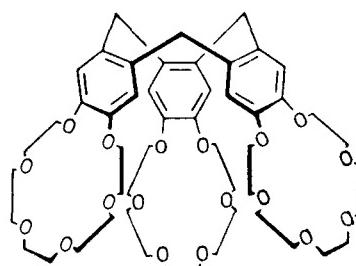
23

Сталлическая структура бинафтоильного краун-эфира 22 — лиганда, связывающего исключительно воду в качестве гостя в полиэфирном цикле. На рис. 8 приведена структура подобного комплекса.

Молекула воды слишком мала для того, чтобы заполнить всю полость макроцикла, и поэтому не координируется всеми атомами кислорода. Скелет краун-эфира, полость которого заполнена молекулой воды, фиксируется в основном водородными связями. Об этом говорят величины длин связей и валентных углов, например: $O(38) \cdots O(19)$ 2,97 Å, $H(38b) \cdots O(19)$ и $O(38) - H(38b) \cdots O(19)$ 173°. Взаимодействие H_2O с $O(22)$, по-видимому, отсутствует: $O(38) \cdots O(22)$ 3,18 Å [44a].

Аналогичной геометрией обладают скелеты лигандов в комплексах других краун-эфиров. Конформация «незаполненной части» полости лиганда практически не меняется (см. также молекулярные структуры свободного 18-краун-6 (9в) [27а, 45] и тетраметилдибензо-18-краун-6 [46], которые стабилизированы, по крайней мере в кристаллическом состоянии, внутримолекулярными дипольными взаимодействиями $C-H \cdots O$).

Как показывают данные рентгеноструктурного анализа, пиридинокраун-

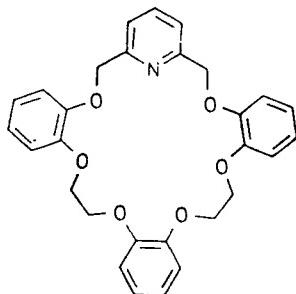


24

Тройной краун-эфир 24, полученный из циклотривератрилена [48], благодаря молекулярной структуре, напоминающей скорлупу, может включать нейтральные молекулы внутримолекулярно или в свою кристаллическую решетку. Лиганд 24 кристаллизуется в виде дигидрата, структура которого еще не установлена.

2.6. Комpleксы краун-эфиров со спиртами

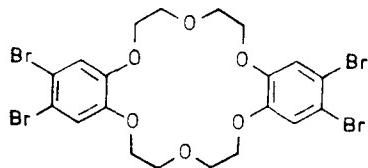
Пиридокраун-эфир 25 открывает новые возможности связывания малых нейтральных молекул, таких, как спирты [49]. Неразветвленные спирты от метанола до *n*-бутанола включительно образуют стехиометрические кристаллические комплексы, в то время как спирты с более длинной цепью, такие, как



октанол, а также разветвленные спирты (2-пропанол и 2-бутиanol) не дают кристаллических аддуктов. Поскольку температуры плавления всех этих комплексов составляют около 50 °C, а чистый краун-эфир 25 плавится при 102—114 °C, вероятнее всего, что в данном случае образуются соединения включения в кристаллическую решетку, так же как в случае три-*o*-тимотида [12]. Три-*o*-тимотид также кристаллизуется совместно с рядом спиртов, но он не различает низко- и высокомолекулярные, а также разветвленные и неразветвленные спирты.

2.7. Молекулярные галогены как гости

Комплексы краун-соединений с молекулярным бромом, в частности дибензо-18-краун-6 (5a) и 4,4', 5,5'-тетрабромодибензо-18-краун-6 (26), были получены в виде кристаллических порошков с цветом от желтого до коричневого [50]. Мольное отношение брома к дибензо-18-краун-6 приблизительно равно 1 : 1,5. Это, вероятно, связано с образованием смеси комплексов состава 1 : 1 и 1 : 2. При использовании других краун-соединений стехиометрическое соотношение меняется от 0,9 до 1,85.



26

Поскольку в растворе константы комплексообразования малы, выпадение довольно устойчивых кристаллических комплексов объясняется их низкой растворимостью.

Низкие значения давления паров брома над кристаллами комплекса и независимость его величины от соотношения брома и краун-эфира исключают, по-видимому, возможность захвата значительных количеств свободного брома за счет окклюзии. В растворе хлороформа бром и растворитель конкурируют за лиганд; водородная связь хлороформа с краун-эфирами изучалась с помощью ПМР-спектроскопии.

Интересно отметить, что полифункциональный дициклогексано-18-краун-6 и монофункциональный тетрагидрофуран обладают аналогичным сродством к брому. Это согласуется с основным характером атомов кислорода в этих эфирах, но отличается от их поведения в системах, где увеличению комплексообразующей способности краун-эфиров способствуют энтропийные факторы. По всей вероятности, связывание молекулы брома с двумя атомами кислорода одной и той же молекулы краун-эфира стерически невыгодно.

Определены константы устойчивости (л/моль) комплексов молекулярного брома с рядом полиэфиров различного размера [51], однако какая-либо селективность отсутствует: для диоксана 1,2, для 12-краун-4 (*9a*) 2,2, для 15-краун-5 (*9b*) 0,8, для 18-краун-6 (*9c*) 1,0 и для дициклогексано-18-краун-6 (*8*) 1,2. Эти данные позволяют предположить, что в связывании брома с полиэфиром полость макрощикла может и не участвовать.

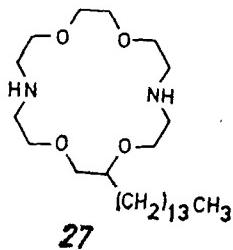
Показано, что выделенные комплексы дibenzo-18-краун-6 (*5a*) с молекулярным бромом являются высокостереоселективными бромирующими реагентами при бромировании *цис*- и *транс*- β -метилстирола и самыми стереоселективными из всех использовавшихся бромирующих агентов. Так, при бромировании *транс*- β -метилстирола независимо от полярности растворителя идет стереоспецифичное *транс*-присоединение. Предполагается, что промежуточный трехчленный ион бромония стабилизируется краун-эфирами вблизи открытого карбаниона во всех растворителях, причем данная стабилизация выше в случае *транс*-изомера.

Эти результаты также показывают, что полиэфиры приводят к незначительному увеличению скорости. Так, для диоксана константа скорости ($\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$) равна 1260, для 12-краун-4—1540, для 18-краун-6—1330 и для Br_2 в отсутствие катализаторов — 1070. Комплексообразование молекулярного брома с краун-эфирами должно снижать скорость реакции, но комплексообразование иона бромония с краун-эфирами действует в обратном направлении. В результате общая скорость реакции увеличивается. Однако основной эффект краун-эфиров заключается в резком увеличении стереоселективности.

Сообщалось также об образовании нестехиометрического комплекса 18-краун-6 с бромоцианом* [26].

2.8. Комpleксы краун-эфиров с металлами в нулевой степени окисления

Комплексы краун-эфиров типа 27, имеющих длинные углеводородные заместители, с Ag^+ photoхимически или термически восстанавливаются в соответствующие комплексы $\text{Ag}(0)$ [52]. В качестве сенсибилизатора при photoхимическом восстановле-



нии использовался цианиновый краситель. Наблюдаемый спектр поглощения объясняется наличием атомов серебра, стабилизованных циклическим краун-эфиром. По всей вероятности, агрегация атомов $\text{Ag}(0)$ затруднена в результате капсулирования краун-эфиром. Краун-эфир позволяет достигать в процессе восстановления высоких локальных концентраций акцептора — Ag^+ , что способствует увеличению выхода. Краун-эфир также стабилизирует атомы серебра, а микроскопический электростатический барьер на поверхности раздела липид — вода препятствует обратному переносу электронов.

* Недавно калориметрическим методом были определены энталпии, константы комплексообразования и стехиометрия комплексовmonoхлорида иода (ICl) с 12-краун-4, тетраклопентил-12-краун-4, 15-краун-5, бензо-15-краун-5, 18-краун-6, дibenzo-18-краун-6, криптофиксом [2.2.2], ВиОВи, ТГФ, тетрагидропираном, 1,4-диоксаном, диглином, тетраглином и триэтиламином (Мургавлянский Д. В., Гурьянова Э. С., Ромм И. П., Свиридов Б. Д., Щербакова Э. С. — ЖХХ, 1986, 56, с. 1299). — Прим. перев.

Количественное восстановление Ag^+ в $\text{Ag}(0)$ в комплексе с 27 достигается не только фотохимически, но и при использовании в качестве восстановителя NaBH_4 . Комплекс 27 с $\text{Ag}(0)$ обладает свойствами восстановителя — такие окислители, как $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$, количественно окисляют его в комплекс Ag^+ . Окислительно-восстановительный процесс может также осуществляться электрохимически. На основе стандартного окислительно-восстановительного потенциала пары $\text{Ag}^+/\text{Ag}(0)$ определена очень высокая константа комплексообразования атомов Ag с макроциклическим лигандом 27, равная 10^{21} . Столь большая константа объясняется большим размером $\text{Ag}(0)$ по сравнению с размером ионов Ag^+ .

В кристаллическом и порошкообразном виде получен комплекс $\text{Na}_2-[2.2.2]\text{криптанд}$, имеющий ионную природу $\text{Na}^+[2.2.2]\text{Na}^-$ [53]. Таким образом, натрий не связывается в атомарном состоянии, но лиганд окружает катион натрия, а анион натрия расположен вне полости лиганда. Этот комплекс — первое полученное в твердом виде соединение, содержащее анионы щелочного металла*. Конформация криптанда и относительное положение ионов Na^+ и Na^- аналогичны геометрии комплекса $\text{Na}^+[2.2.2]\text{I}^-$. Комплекс [2.2.2]криптанда с натрием кристаллизуется при осторожном охлаждении в виде шестиугольных пластинок с золотистой металлической поверхностью и плавится с разложением при температуре 83°C с выделением металлического натрия. Обнаружена температурная зависимость электропроводности прессованного порошка комплекса $\text{Na}^+[2.2.2]\text{Na}^-$.

Не только натрий, но и другие щелочные металлы расщепляются криптандами на катион и анион. В качестве примеров приведем комплексы $\text{K}^+[2.2.2]\text{K}^-$, $\text{K}^+[2.2.2]\text{Na}^-$, $\text{Rb}^+[2.2.2]\text{Rb}^-$ и $\text{Cs}^+[2.2.2]\text{Cs}^-$.

3. Комpleксы открытоцепных нейтральных лигандов

3.1. Поданды как молекулы-хозяева

Способность таких открытоцепных биононофоров, как ингерицин [54], подобно циклическим аналогам — монактину и валиномицину [55], — селективно связывать катионы щелочных

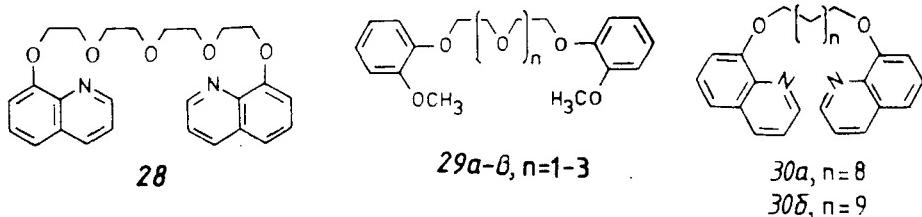
* Методами электронной спектроскопии, спектроскопии ЭПР и ПМР изучены реакции растворения щелочных металлов (K , Rb , Cs) в 15-краун-5. Эти металлы растворяются в нем, образуя черно-голубые растворы. В то же время Li и Na не растворяются, хотя смеси NaK , NaRb и NaCs растворяются, образуя растворы бронзово-красного цвета (Ellaboudy A., Holton D. M., Edmonds R. N., Edwards P. P., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1986, 1444). — Прим. перев.

металлов послужила стимулом к исследованию ациклических олигоэфиров. Последние обладают тем преимуществом, что их синтез прост, не требует высокого разбавления или применения матричных катализаторов, т. е. является экономичным и позволяет разнообразить структуру лигандов [6].

Как было показано многочисленными исследованиями, ациклические нейтральные лиганды легко образуют комплексы с ионами щелочных и щелочноземельных металлов [6а]. Таким образом, по аналогии с моноциклическими краун-соединениями такие лиганды должны образовывать комплексы не только с солями, но и с нейтральными молекулами [6а]. Хотя Педерсен недвусмысленно подчеркнул, что ему не удалось выделить комплексы открытого цепных глинов с нейтральными молекулами [19], но многочисленные комплексы ациклических лигандов с нейтральными молекулами все-таки были получены.

3.1.1. Тиомочевина и мочевина как гости

Поданды, подобные 28 и 29 a , образуют стехиометрические комплексы состава 1:1 с такими нейтральными гостями, как мочевина и тиомочевина [56]. Эти комплексы можно получить в кристаллическом виде простым смешением метанольных растворов субстрата и ациклического нейтрального лиганда, например 28.



Полученные бесцветные кристаллы можно перекристаллизовать из абсолютного ацетона без изменения состава. Данные элементного анализа подтверждают состав 1:1, который не изменяется при смешивании компонентов в других соотношениях. Это явление наблюдается и для комплексов других нейтральных молекул данного типа — состав выпадающих в осадок наиболее прочных комплексов не зависит от исходного соотношения компонентов.

Стехиометрический состав данного комплекса показывает, что лиганды 28 или 29 не захватываются в каналах кристаллической решетки тиомочевины с образованием комплексов внедрения, так как стехиометрический состав подобных соединений колеблется 6—7 молекул тиомочевины на одну молекулу гостя [1и, 8, 9]. В то время как хиполии, хипальдии и другие гете-

роароматические соединения образуют с мочевиной и тиомочевиной комплексы состава 1 : 1 [57], при использовании лигантов 28 и 29 в комплексообразовании участвуют концевые ароматические группы [58].

Рентгеноструктурный анализ [59] кристаллического продукта, полученного из 29 ν и тиомочевины, подтверждает образование комплекса краун-эфирного типа состава 1 : 1 (рис. 10). Следует отметить, что аминогруппы тиомочевины координированы всеми семью донорными центрами лиганда с образованием расщепленных водородных связей с эфирными атомами кислорода. Две связи образуются с центральным атомом кислорода O(10). Для этих связей межатомные расстояния N...O составляют 3,059—3,258 Å, что превышает расстояния между имино(или амино)группой и карбонильными атомами кислорода (2,90 Å), чем и объясняется меньшая их прочность. Как уже наблюдалось ранее в комплексах линейных полиэфиров с катионами металлов, торсионные углы при связях C—C—O—C и C—O—C—C соответствуют заторможенной (антиперипланарной) конформации, а при O—C—C—O — склоненной (синклинальной) [59].

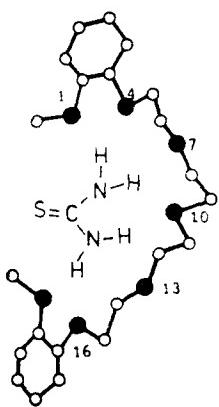


Рис. 10. Кристаллическая структура комплекса 29 ν с тиомочевиной [59].

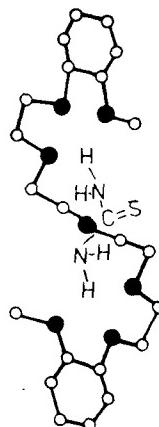


Рис. 11. Кристаллическая структура комплекса 28 с тиомочевиной [60].

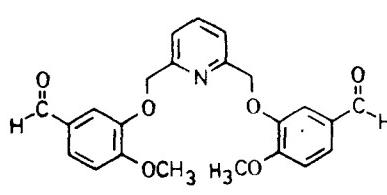
Аналогичный комплекс состава 1 : 1 образуют тиомочевина и гептадентатный нейтральный лиганд O₅(хин)₂ (28) [56, 58, 60]. Его кристаллическая структура приведена на рис. 11. Как и в комплексе того же лиганда с RbI [61], торсионные углы не принимают правильных значений [62], а наблюдается резкое искажение геометрии лиганда, приводящее к взаимно перпендикулярной ориентации плоскостей концевых хинолиновых групп.

Одновременно с исследованиями способности соединений типа 30 со структурно жесткими донорными концевыми группами, соединенными лишь алкильной цепью, к образованию кристаллических комплексов с солями щелочных и щелочноземельных металлов неожиданно были получены их стехиометрические комплексы с мочевиной состава 1:1 [63] (табл. 6).

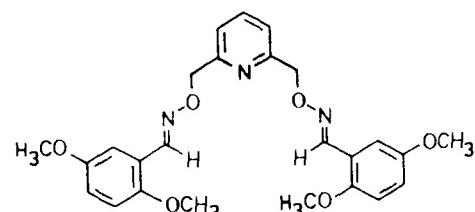
Таблица 6. Комpleксы подандов 28—38 с мочевиной и тиомочевиной

Хозяин	Гость	Стехиометрия хозяин : гость	Т. пл., °C	Литература
28	Тиомочевина	1:1	142	56
29a	Мочевина	1:1	133—134	56
29b	Тиомочевина	1:1	97—98	56
30a	Мочевина	1:1	125 (разл.)	63
30a	Тиомочевина	1:2	165—167	56
30b	Мочевина	1:1	120 (разл.)	63
31	Тиомочевина	1:3	153	56
32	Тиомочевина	3:4	88—90	56
33	Тиомочевина	1:2	194	64
34	Тиомочевина	1:2	203—204	64
35	Мочевина	1:1	157	64
35	Тиомочевина	1:2	213—220	64
36	Тиомочевина	1:1:2 H ₂ O	68—73	66
37	Мочевина	1:1	43	66
38	Тиомочевина	1:2	155—157	20

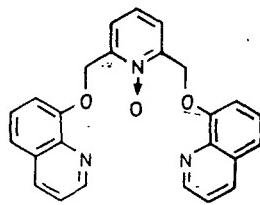
В то же время с тиомочевиной 30a образует кристаллический комплекс состава 2:1. Лиганды 31 и 32 также образуют с тиомочевиной комплексы со стехиометрией 1:3 и 3:4 соответственно [56] (табл. 6).



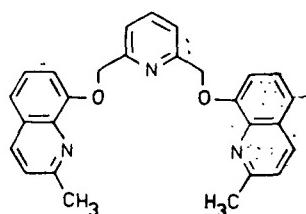
31



32

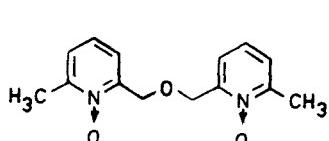


33

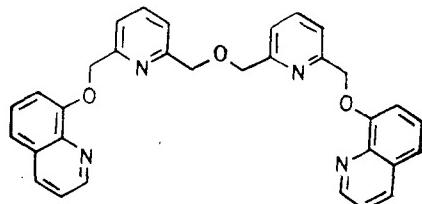


34

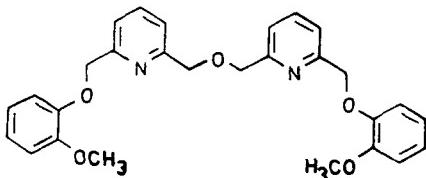
С целью использования простых модельных соединений для изучения возможности комплексообразования с нейтральными молекулами в качестве молекул-хозяев использовались N-оксиды пиридинов. Установлено, что лиганд 33, содержащий N-оксид пиридина, и аналогичное пиридиновое производное 34 образуют кристаллические комплексы с тиомочевиной [64]. Их стехиометрия 2 : 1 (тиомочевина : лиганд) указывает на то, что в обоих случаях комплексы в значительной степени удерживаются вместе хинолиновыми или хинальдиновыми ядрами соответственно. Эти комплексы можно отнести к типу комплексов состава 1 : 1, которые, как установили в 1951 г. Вендт и Рид [57], образуют различные гетероциклы, например хинолин с тиомочевиной, мочевиной и ацетамидом.



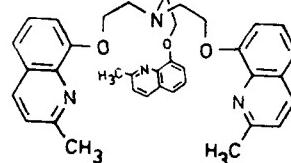
35



36



37



38

Лиганд 35, содержащий два фрагмента N-оксида пиридина, также образует стехиометрические комплексы с мочевиной и тиомочевиной [64]. По-видимому, именно N-оксидный фрагмент пиридина способствует образованию нейтральных комплексов, поскольку аналогичные лиганды, содержащие пиридиновые группы, не образуют комплексов с мочевиной или тиомочевиной.

Ациклические нейтральные лиганда 36 и 37, построенные на принципе сочетания донорных концевых групп 58б с 2-метилпиридинилэфирными фрагментами [65], также образуют кристаллические комплексы с нейтральными молекулами, подобными мочевине и тиомочевине [66] (см. табл. 6). В структуре комплекса 36 с тиомочевиной (стехиометрия 1:2) скелет лиганда перекручен, и каждая из половинок лиганда связывает молекулу тиомочевины [67].

В заключение отметим, что недавно получен комплекс гость — хозяин состава 2:1 нейтрального триподанда 38 с тиомочевиной [20] (табл. 6). Таким образом, поданды, так же как и коронанды, могут образовывать комплекс с нейтральными молекулами и поэтому могут служить моделью взаимодействия рецептор — субстрат [68]. В тех случаях, когда гостем является мочевина, эти данные представляют определенный интерес и для медиков с точки зрения возможности осуществления селективного диализа с использованием рецепторов мочевины. Конструирование таких рецепторов может основываться на типах связи в комплексах подандов с мочевиной.

3.1.2. Нейтральные гости, содержащие полярные СН-связи

В разд. 2.2 рассматривались нейтральные молекулярные комплексы циклических краун-соединений с соединениями, обладающими СН-кислотностью, такими, как ацетонитрил, малондинитрил, диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, и другими. При селективном сочетании соответствующих субстратов можно получить и другие комплексы нейтральных молекул. Однако комплексы ациклических нейтральных лигандов с СН-кислотными соединениями стали известны лишь недавно. Интересно, что двойной ациклический N-оксид пиридина 35 легко образует кристаллические комплексы не только с мочевиной и тиомочевиной (см. разд. 3.1.1), но также и с малондинитрилом [64]. Заслуживает упоминания комплекс триподанда 38 с 4-нитрофенилгидразином (стехиометрия 1:1, т. пл. 128—130 °C) [34], аналогичный комплексам фенилгидразинов с краун-эфирами, описанным в разд. 2.3.

3.1.3. Вода как гость

В разд. 2.5 уже рассматривались комплексы воды с краун-эфирами. Исследования, проведенные на ациклических антибиотиках, показали, каким образом в ходе комплексообразования эти псевдоциклические соединения могут образовать полость, что обычно сопровождается созданием более жесткой структуры в общем-то гибкого открытоцепного бионофора.

В случае одноосновных кислот псевдоциклическая конформация так же, как и в свободном лиганде [70], стабилизируется за счет взаимодействия с концевыми группами [69]. В псевдополости обычно дополнительно находится молекула воды [71].

Таким образом, хорошо известные ациклические антибиотики моненсин [69а, 69б, 72] и нигерицин [73], обладающие ациклической первичной структурой, могут при помощи водородных связей быть зафиксированы в псевдоциклических третичных структурах. Рентгеноструктурный анализ *моненсина в виде свободной кислоты* (39) [69а] показал, что в молекуле имеются две водородные связи, образуемые CO-группой и молекулой воды, соединяющие оба конца цепи (рис. 12). По-видимому, молекулы воды, удерживаемые водородными связями в свободном лиганде, играют большую роль в комплексообразовании с катионами за счет влияния на гидратную оболочку центрального иона [71б].

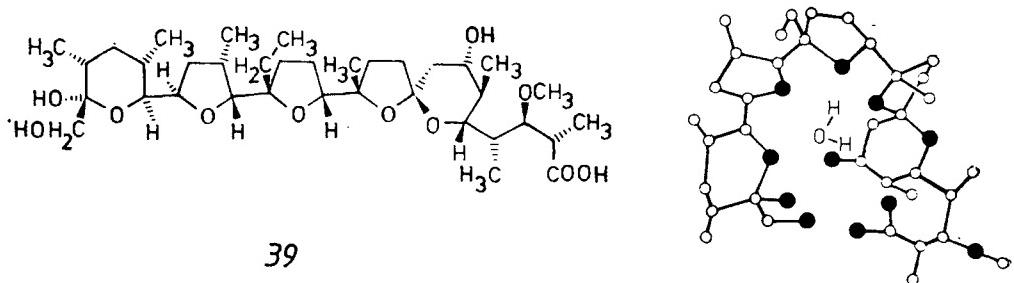


Рис. 12. Моненсин (39) и кристаллическая структура моногидрата моненсина [69а].

Получен также интересный комплекс синтетического двойного N-оксида пиридина 35 [65] с водой состава 1:2 [64, 74]. В отличие от гибких открытых подантов с донорными концевыми группами 28 и 29, которые «обертываются» вокруг катионов и нейтральных молекул [6а, 56, 58, 59, 60], гибкий моноэфир 35 координирует гостей иным образом. Данные рентгеноструктурного анализа приведены на рис. 13. Эфирный атом кислорода лиганда не участвует во взаимодействии с молекулой H_2O . Две молекулы лиганда удерживаются в псевдоциклической конформации парой молекул воды, образующих водородные связи с N-оксидными атомами кислорода, в то время как в образованной псевдополости находится другая пара связанных молекул воды, также соединенных с N-оксидными атомами кислорода [75]. Эти димерные фрагменты в свою очередь связаны друг с другом «бесконечной целью водородных связей». Все торсионные углы «нормальны», т. е. равны или 0, или 180° ($\pm 13^\circ$), что приводит к почти планарной кон-

формации лиганда. Только в тех случаях, когда лиганды принимают конформацию, похожую на бабочку со сложенными крыльями, или конформацию по крайней мере с одним скошенным (синклинальным) торсонным углом, все три атома кислорода могут без стерических затруднений окружить молекулу гостя. В кристаллической решетке молекулы расположены таким образом, что возможно дополнительное $\pi-\pi$ -взаимодействие димеров, обусловленное, по всей вероятности, перекрыванием пиридиновых ядер.

Жидкий бисфенольный лиганд 40 [28a, 76a] кристаллизуется в присутствии воды с образованием моногидрата. Рентгеноструктурный анализ [76b] показывает, что молекула воды связана внутри псевдополости за счет образования водородных связей со всеми донорными центрами (рис. 14).

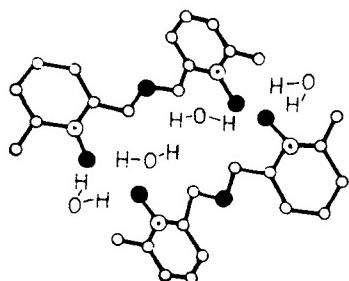


Рис. 13. Кристаллическая структура комплекса поданда 35 с водой [74].

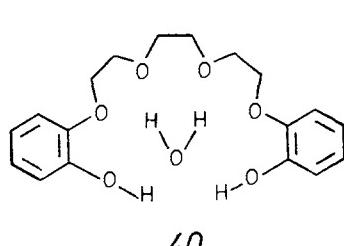


Рис. 14. Схематическое изображение кристаллической структуры комплекса 40·H₂O [76b].

Трис(2-метил-8-хинолилокси)этиламин 38 кристаллизуется из этилацетата в виде дигидрата [77]. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, одна цепь триподанда «обернута» вокруг молекулы воды, а две другие не участвуют во взаимодействиях гость — хозяин [78]. Вторая молекула воды связана водородной связью с первой (рис. 15). Геометрия цепи, образующей псевдоцикл вокруг молекулы воды, аналогична геометрии 18-краун-6 в комплексе с подходящим ему по размеру ионом металла [79]. Атом кислорода молекулы воды W(1) и гетероатомы N(16), O(27) и N(15) копланарны с отклонением 0,12 Å.

3.2. Фенантролин, бипиридин и терпиридин как молекулы-хозяева

Свойство азотсодержащих гетероциклов, таких, как бипиридин, 1,10-фенантролин и их аналоги, применяемых в аналитической химии в качестве органических реагентов, образовы-

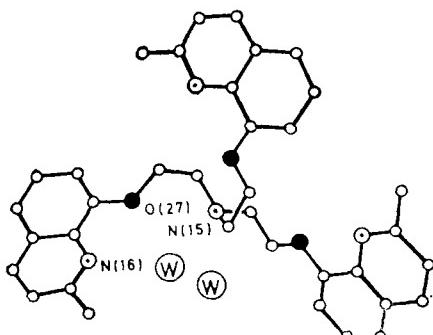
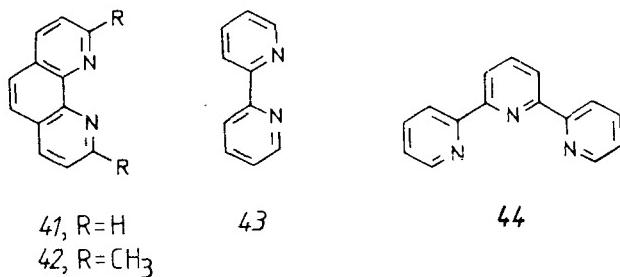


Рис. 15. Кристаллическая структура комплекса $38 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (W — молекула воды [78]).

вать комплексы с катионами переходных металлов известно достаточно хорошо [80]. Еще в 1938 г. Пфейффер [81] изучил комплексообразующую способность незамещенного *o*-фенантролина. В последнее время тоже сообщалось о дальнейшем развитии исследований в области комплексов щелочных металлов с лигандами подобного типа [82].

По аналогии с исследованием комплексов подандов с тиомочевиной и мочевиной исследовалась возможность образования

ния простыми негибкими донорными молекулами основного характера, содержащими пиридиновые атомы азота [например, *o*-фенантролины (41, 42), бипиридин (43) и терпиридин (44)],



комплексов с мочевиной и аналогичными нейтральными молекулами, подобно краун-соединениям, т. е. их способность выступать в качестве простых открытоцепных лигандов. В табл. 7 приведены комплексы гетероциклических лигандов 41—44 с мочевиной, тиомочевиной, N-фенилтиомочевиной, *n*-толилмочевиной, пирокатехином, резорцином и малонодинитрилом [83].

В кристалле комплекса 2,9-диметилфенантролина (42) с 1,3-дигидроксифенолом (резорцином) гость связывается межмолекулярно, а не внутримолекулярно. Рентгеноструктурный анализ образца, перекристаллизованного из смеси ацетон — метанол, показывает, что две молекулы лиганда образуют параллельные плоскости, удерживаемые вместе двумя слабыми водородными связями СН-групп фенола с азотными донорными центрами фенантролинового лиганда (рис. 16) [84].

Таблица 7. Выделенные нейтральные молекулярные комплексы (стереохимия гость : хозяин 1 : 1)
o-Фенантролинов, бипиридина и терпиридина [83]

Хозяин	Гость	Т. пл., °С
41	Мочевина	204—206
	Тиомочевина	212
	N-Фенилтиомочевина	130—133
	o-Толилмочевина	110—11
	Малонодинитрил	144—145
	Пирокатехин	116—118
42	Мочевина	220—222
	N-Фенилтиомочевина	137
	n-Толилмочевина	167—170
	Пирокатехин	134—138
	Резорцин	209
43	Мочевина	124—126
	N-Фенилтиомочевина	87—89
44	Мочевина	197

3.3. Комплексы гексаподандов и «молекул-осьминогов» с другими нейтральными молекулами

«Многорукие» нейтральные лиганда — полиподанды, такие, например, как гексазамещенное производное бензола 45 с многочисленными донорными центрами («соединения-осьминоги») [6а, 85], обладают ярко выраженной способностью к межфазному переносу ионов металлов. Для эффективного комплексообразования необходимо большое число донорных атомов, поскольку при уменьшении числа донорных центров межфазный перенос уменьшается.

Взяв начало от гексамерных фрагментов, связанных водородными связями в клатратах соединений дианина, «гексаподанды» [16], подобные 46—60, образуют комплексы с такими органическими нейтральными молекулами, как ацетон, диоксан, хлороформ, четыреххлористый углерод и т. д., т. е. стехиометрические соединения

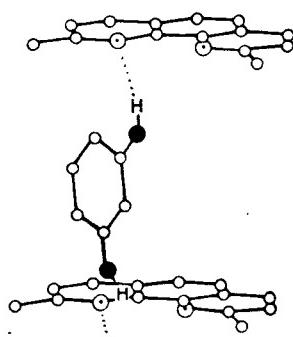
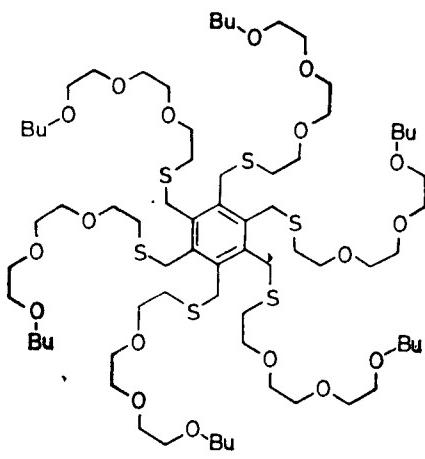
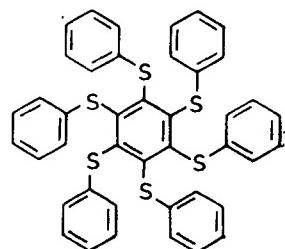


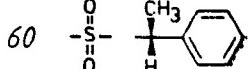
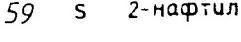
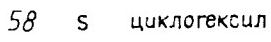
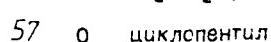
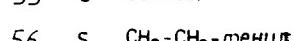
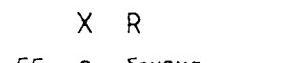
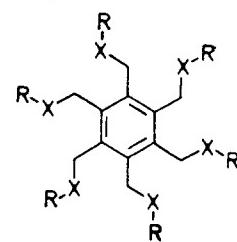
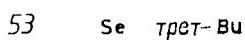
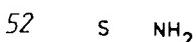
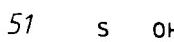
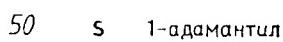
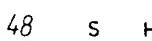
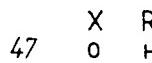
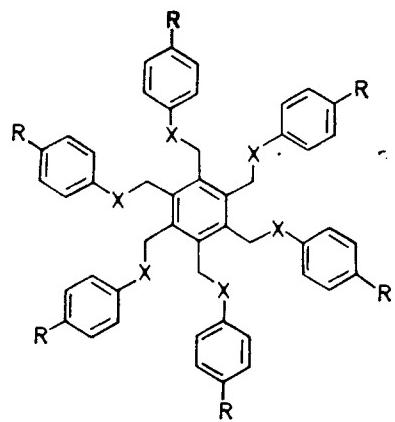
Рис. 16. Структура межмолекулярного комплекса 2,9-диметилфенантролина с резорцином [84].



45



46



включения нового типа [86—95] (табл. 8). Разложение этих комплексов, устойчивых при комнатной температуре, сильно ускоряется при нагревании под вакуумом. Сообщалось о рентгеноструктурном анализе клатратного соединения 46 с четыреххлористым углеродом (рис. 17) [89].

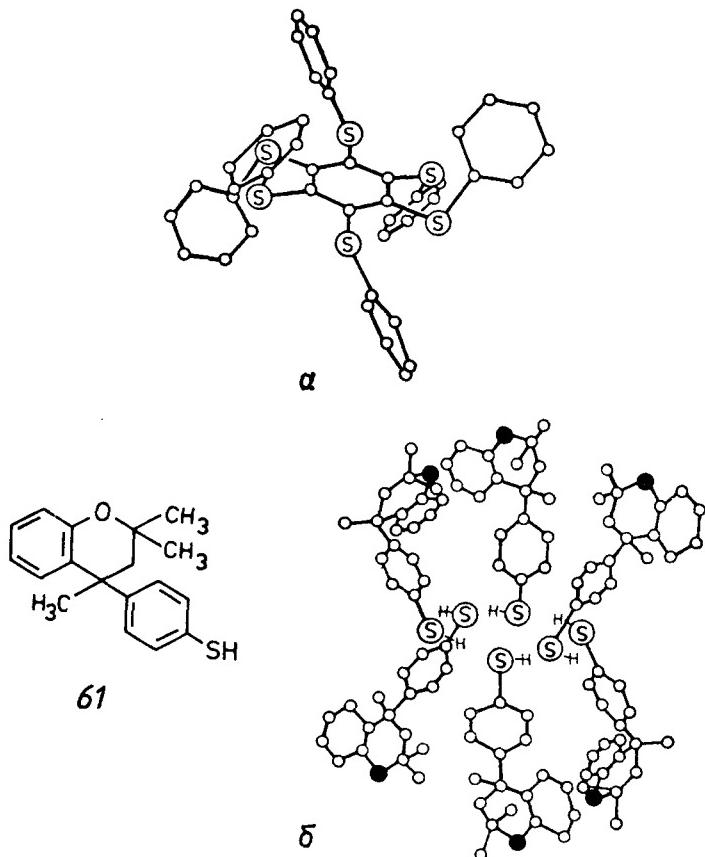


Рис. 17. Структура кратратного комплекса гексаподанда 46 с CCl_4 (а) [89]. Для сравнения показана межмолекулярная полость, образуемая шестью молекулами диамина 61 (б) [10г].

Как характерно для гексазамещенных бензолов [90], заместители SC_6H_5 расположены попеременно выше и ниже плоскости центрального бензольного кольца, что приводит к образованию трехмерных межмолекулярных пустот в кристаллической решетке. В этих пустотах размещаются молекулы CCl_4 . Обе молекулы CCl_4 очень хорошо размещаются в образовавшейся полости длиной 17 Å, причем одна из связей $\text{C}-\text{Cl}$ каждого гостя коллинеарна с C -осью кристалла (стехиометрия хозяин : гость 1 : 2). Такие соединения, как CCl_3CH_3 и CCl_3SCl , образуют комплексы того же состава, а CCl_3Br или CCl_3NO_2 — комплексы состава 1 : 1 [89]. Для сравнения с аддуктом 46

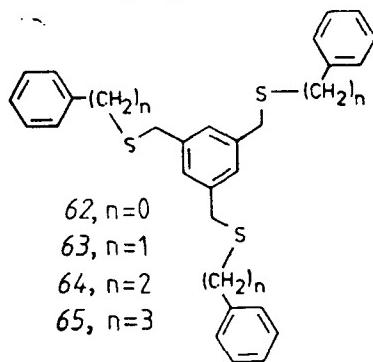
Таблица 8. Некоторые соединения включения гексаподандов

Хозяин	Гость	Стехиометрия хозяин : гость	Литература
47	Толуол	1:2	87 a, 88
	1,4-Диоксан	1:3	88
	Тетрагидротиофен	1:1	88
48	Толуол	1:1	88
	1,4-Диоксан	1:2	88
49	Циклогексан	1:2	88
	Циклогептан	1:2	88
	Циклооктан	1:2	88
	Толуол	1:2	88
	Иодобензол	1:2	88
	Фенилацетилен	1:2	88
	1-Метилнафталин	1:2	88
	2-Метилнафталин	1:2	88
	Бромоформ	1:2	88
	Сквален	2:1	88
55	Гексаметилдисилилан	2:1	88
	Циклогексан	1:1	88
	Толуол	1:1	87б, 88
	1,4-Диоксан	1:1	88
56	Ацетон	1:2	88
	1,4-Диоксан	1:1	92
	Бензол	1:2	92
	Толуол	1:2	92
	Тетрагидропиран	2:3	92
	Фторобензол	1:2	92
	Хлоробензол	1:2	92
	Бромобензол	2:3	92
	Иодобензол	1:1	92
	1,1,1-Трихлороэтан	1:1	92
58	Бензол	2:3	88
	Толуол	2:3	88
	Метилацетат	2:3	88
	o-Ксиол	2:3	88
	1,4-Диоксан	2:3	88

с CCl_4 на рис. 17 приведена структура комплекса, образованного шестью соединениями 61 с CCl_4 , размещенным в межмолекулярной полости [10г].

С точки зрения образования межмолекулярных полостей данные комплексы гексаподандов с нейтральными молекулами могут быть уподоблены клатратным соединениям малых нейтральных молекул. Это наглядно демонстрируется схожестью кристаллических структур подобных комплексов. Интересным аспектом является селективность гексаподандов по отношению к гостю, наблюдаемая при их кристаллизации из смесей растворителей (например, смеси эквимолярных количеств *o*- и *n*-ксилола). То, какой из изомеров будет связывать, определяется структурой лиганда. Например, соединения 55 и 59 предпочтительно связывают *n*-ксилол, а соединения 47 и 48 — *o*-ксилол. В случае гексакис(фенилтиометил)бензола (48) наблюдается отношение *para/ortho*, равное 90 : 10 [88].

Исследования структурных факторов, определяющих характер лиганда, показали, что трисзамещенные аналоги 62—65 не образуют комплексов внедрения [92]. Это подчеркивает важность шестикратного замещения в аналогах гексаподандов и указывает на тщательность, с которой надо разрабатывать новые тригональные лиганды [92].



В противоположность этому молекула гексаподанда 56 с цепью из четырех атомов образует с диоксаном комплекс 1 : 1, а с бензолом и толуолом — комплекс состава 1 : 2, в то время как аналоги 55 с более короткой цепью с этими же растворителями образуют комплексы состава 1 : 1. Данные о том, что дальнейшее удлинение цепи как-то сказывается на комплексообразовании, отсутствуют.

Хиральный гексаподанд гексакис[4-(*R*- α -фенилэтил)фенилсульфонилметил]бензол (60) образует при кристаллизации из уксусной кислоты соединение включения [93], причем отношение хозяин : гость, определенное интегрированием ПМР-спектров раствора комплекса в CDCl_3 , равно 1 : 4. Молекулярная

структура комплекса лиганда *60* с уксусной кислотой приведена на рис. 18. «Щупальца» гексаподанда-«осьминога» расположены попеременно выше и ниже плоскости центрального бензольного кольца, как и в случае гексакис[4-(бензил)фенилтиометил]бензола (55). Интересно отметить, что в данном комплексе четыре молекулы уксусной кислоты выступают в виде кристаллографически независимых связанных водородной связью димеров. Эти дискретные связанные водородными свя-

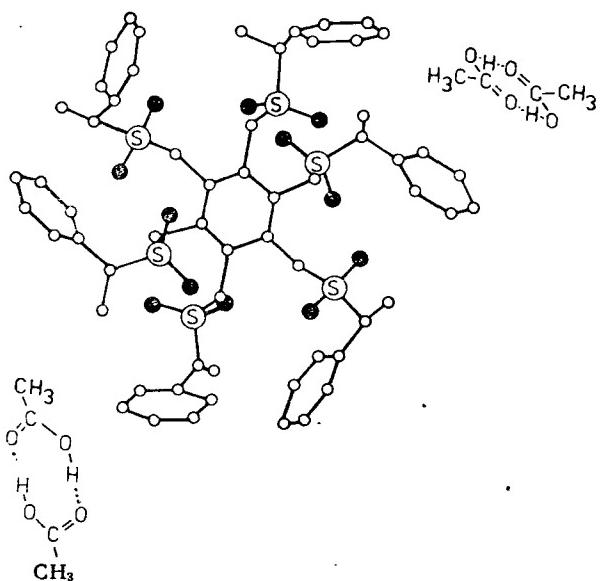
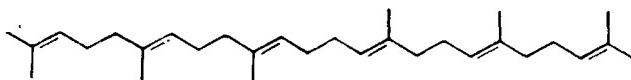


Рис. 18. Кристаллическая структура комплекса *60* с двумя димерами уксусной кислоты [93].

зями фрагменты отличаются от бесконечных цепей связанных водородными связями молекул, составляющих кристаллическую решетку уксусной кислоты и наблюдаемых также в комплексе дезоксихолевой и уксусной кислот состава 1 : 1 [13б]. Каждый димер состоит из двух плоских молекул уксусной кислоты, плоскости которых пересекаются под углом 18°. Среднее межатомное расстояние O···O равно 2,62 Å. В комплексе соединения *60* с уксусной кислотой впервые можно непосредственно наблюдать ее димеры.

Рентгеноструктурный анализ при температуре —110°C комплекса гексакис[4-(*трет*-бутил)фенилтиометил]бензола (49) со скваленом (66) впервые выявил соединения включения канального типа, причем тритериен C₃₀H₅₀ находится в новой конформации, определяемой взаимодействием гость — хозяин [94].



66

На рис. 17—19 показано, что боковые заместители в полиподандах обычно расположены попаременно выше и ниже плоскости центрального бензольного кольца. Молекулы сквалена располагаются в непрерывных каналах, проходящих че-

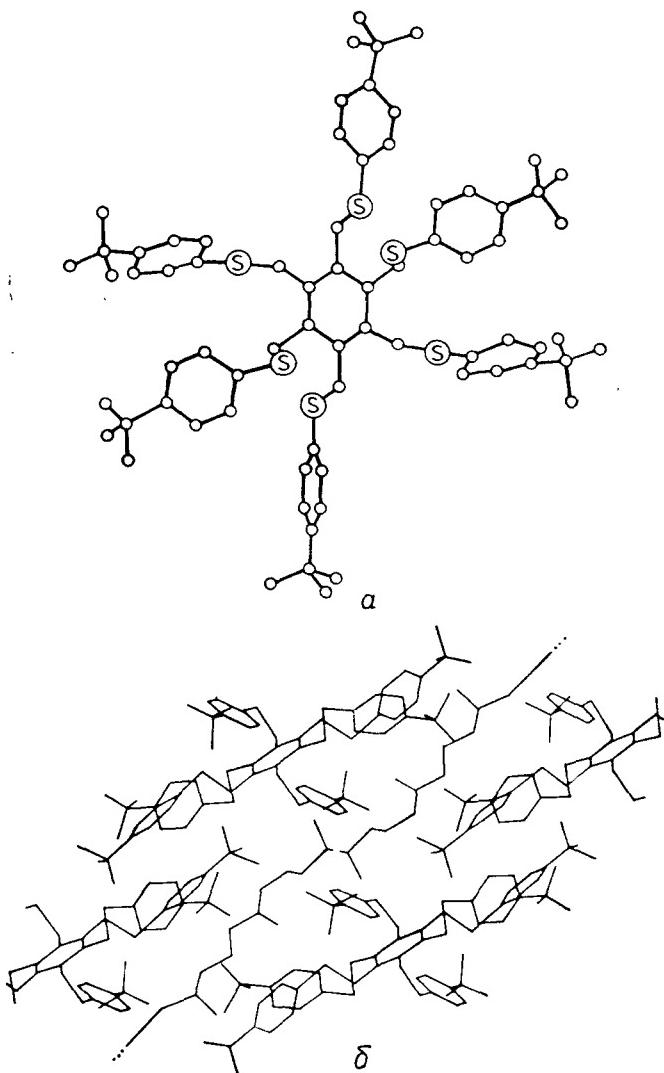


Рис. 19. Структура лиганд 49 в кристалле его комплекса со скваленом (66) (а) [94]. Кристаллическая упаковка комплекса гексаподанда 49 со скваленом (66) (б).

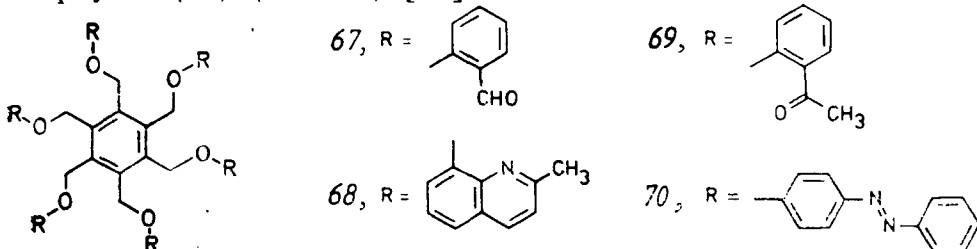
рез весь кристалл. Теоретический интерес представляет фиксация сквалена в конформациях, в которых он не существует в чистом виде, поскольку это предполагает возможность «конформационного отбора».

Таблица 9. Нейтральные молекулярные комплексы «молекул-осьминогов» с жесткими концевыми группами с различными нейтральными соединениями [95]

Хозяин	Гость	Стехиометрия хозяин:гость	Т. пл., °С
67	12-Краун-4	1:2:1	230—232
	15-Краун-5	1:2:2	135; (155); 220—226
	18-Краун-6	1:1	120; 215—220
	Пиридин	1:2	130; 185; 195—200
	2,6-Диметилпиритдин	1:2	120; 245—253
	Диметилацетамид	1:1	220; 243—247
	Тетраметилмочевина	1:2	190; 232, 253—254
	Гексаметапол	1:2:1	190; 215—220
68	Хлороацетонитрил	1:1	210; 230—232
			215; 248—253
	12-Краун-4	1:2	247—250
	15-Краун-5	1:1	190; 245—248
	Диметилформамид	1:2	150; 243—246
	Диметилацетамид	1:2	245—250
	Гексаметапол	1:2:2	247—250
	Хлороацетонитрил	1:3	147; (230); 240—244
69	2,2,2-Трихлороэтанол	1:3:3	145; (264); 245—247
	Диглим	1:1:1	120; 230—233
70			145; 160; (170);
			235—241
70	Тетраметилмочевина	1:1	186—190
			186; 194—197
70	12-Краун-4	1:2	247—250
	Тетраметилмочевина	1:2	135; 243—249
			243—247

Аналогичным образом «молекулы-осьминоги» (полиподаны) 67—70 [95], содержащие жесткие донорные концевые группы, образуют кристаллические комплексы с такими нейтральными молекулами, как тетраметилмочевина, 2,6-диметилпиритдин, 2,4,6-триметилпиритдин, диметилацетамид, гексаметилфосфортиамид, хлороацетонитрил, 2,2,2-трихлороэтанол и диглим. Кристаллические комплексы могут быть получены даже

с краун-эфирами как гостями, например с 12-краун-4 (9а) и 18-краун-6 (9в) (табл. 9) [95].



В настоящее время неизвестно, размещаются ли гости в данных комплексах во внутримолекулярной псевдополости лиганда или в пустотах кристаллической решетки между лигандами. Дополнительную информацию о природе взаимодействий гость — хозяин в этих новых комплексах можно получить при помощи рентгеноструктурного анализа.

Сравнение комплексов тетраметилмочевины с 67 и 69 (соотношение хозяин : гость равно 1 : 2 и 1 : 1 соответственно) показывает, что стехиометрия комплекса определяется структурой лиганда.

Следует отметить, что краун-эфиры как гости образуют с полиподандами комплексы с разной стехиометрией. Так, соединение 67, содержащее шесть фрагментов салицилового альдегида, образует с 18-краун-6 комплекс состава 1 : 1, а с меньшим по размеру 12-краун-4 — комплекс состава 1 : 2. Гексаазосоединение 70 оранжевого цвета образует с 12-краун-4 и тетраметилмочевиной кристаллические комплексы состава 1 : 2.

Вышеприведенные результаты позволяют предположить, что лиганды 67—69 могут образовывать различные полости — как меж-, так и внутримолекулярные, в которых могут помещаться малые молекулы-гости, образуя комплексы с различной стехиометрией.

4. Синтетические лиганды с большими эндополифильными полостями

В 1955 г. Штеттер и Роос [96а] описали димерные, соединенные три- и тетраметиленовыми мостиками производные бензидина 72 и 73, которые после перекристаллизации содержат стехиометрические количества (1 : 1) бензола и диоксана соответственно. Даже после сушки при температуре 80 °С в течение 5 ч соединения 72 и 73 все еще содержат 1 моль бензола, который можно удалить лишь нагреванием при температуре 150 °С в течение 5 ч. Из соединения 73 совсем удалить диоксан не удается — даже после 30 ч нагревания в вакууме при температуре 150 °С остается 0,75 моля растворителя. Тетра-N-то-

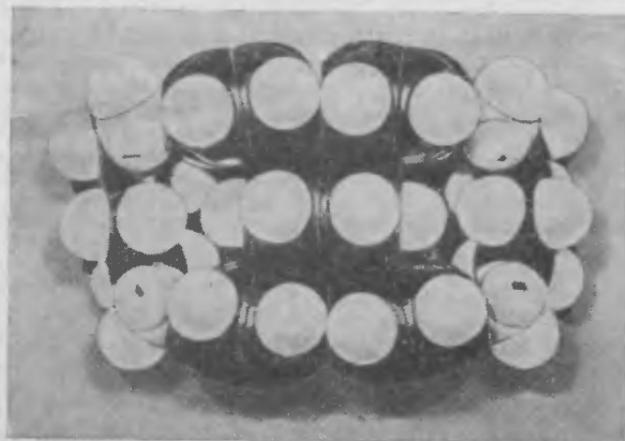
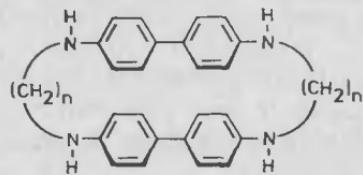


Рис. 20. Молекулярная КПК-модель комплекса лиганда 73 с бензолом.

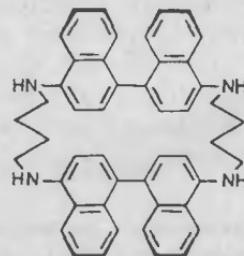
зильные производные не обладают подобными свойствами. В отличие от свободных аминов 72 и 73 их аддукты с диокситром устойчивы на воздухе. Кроме того, соединение 71 в отличие от 72 и 73 не образует аддуктов с обычными растворителями. Эти наблюдения в сочетании с исследованиями на молекулярных моделях привели Штеттера к выводу, что полость лиганда должна обладать способностью включать малые молекулы, равные по размеру бензолу (рис. 20). Таким образом, он получил *внутримолекулярные комплексы внедрения*.



71, n=2

72, n=3

73, n=4



74

Аналогично ситуации в ряду краун-эфиров, где исследования с использованием открытых цепных аналогов могли бы быть начаты гораздо раньше [6а], комплексы Штеттера могли бы положить начало исследованиям в области химии полостей уже много лет назад, если бы в то время при помощи рентгеноструктурного анализа было однозначно показано, что эти аддукты относятся к внутримолекулярным комплексам гость — хозяин.

Спустя несколько лет после исследований Штеттера опыты по включению гостей в липофильные полости циклофановых производных [97], содержащих вместо бифенильных динафтильные фрагменты, позволили получить аналогичные комплексы соединения 74 с молекулами растворителей [96б]. После перекристаллизации из смеси диоксана с метанолом соединение 74 образует с диоксаном комплекс состава 1 : 0,9, который не отщепляет диоксан даже при нагревании в вакууме при 100 °C в течение 20 ч. В то же время тетратозилат 74 такочно связывает две молекулы воды, что их нельзя удалить при сушке.

Недавно был впервые описан кристаллический комплекс водорастворимого парациклофана с гидрофобным субстратом [98]. Этот комплекс был выделен из водного раствора и охарактеризован как соединение включения при помощи рентгеноструктурного анализа. При pH меньше 2 свободный 1,6,20,25-тетрааза[6.1.6.1]парациклофан (75) растворим в воде. Исследования его взаимодействий с субстратами, обладающими гидрофобными фрагментами, проводили в кислых водных растворах.

В присутствии 75 интенсивность флуоресценции 1-анилинонафталин-8-сульфоната (1,8-АНС) заметно увеличивается, что указывает на перенос молекулы 1,8-АНС в неполярное окружение и(или) на вызванные 75 конформационные изменения. График зависимости интенсивности флуоресценции в координатах Бенеши — Хилдебранда [99] указывает на образование комплекса состава 1 : 1 с константой нестойкости $1,6 \cdot 10^{-4}$ М, которая сопоставима со значениями, полученными для других известных комплексов водорастворимых парациклофанов. В присутствии 75 сигналы 2,7-дигидроксинафталина в ПМР-спектре заметно смещаются в область сильного поля, что указывает на сильное экранирование ароматическими циклами 75. Применявшиеся для сравнения ациклические соединения весьма слабо влияют как на флуоресценцию, так и на ПМР-спектры. Эти спектральные данные указывают на тесный контакт 75 с субстратами, обусловленный циклической структурой 75. Кроме того, соединение 75 образует выпадающие из кислых растворов, кристаллические комплексы с рядом субстратов, содержащих гидрофобные фрагменты, например с 1,3-дигидроксинафталином, 2,7-дигидроксинафталином, нафталином, *n*-ксилолом и дуролом. Комплекс с дуролом имеет следующую стехиometрию: 75 · 4HCl · дурол · 4H₂O.

Рентгеноструктурный анализ данного комплекса дает несомненные доказательства того, что гость расположен внутри молекулы лиганда. В случае более короткого (CH₂)₃-мостика подобные комплексы не образуются.

Как видно из рис. 21, молекула дурола полностью капсулирована лигандом и расположена точно в центре полости. Комплекс обладает центром симметрии. Конформация лиганда такова, что четыре бензольных кольца перпендикулярны плоскости макроцикла, а мостики находятся в заторможенной (антиперипланарной) конформации, за исключением заместителей при связях N(1)—C(2) и N(20)—C(21), находящихся в склоненной (синклинальной) конформации. В результате образуется приблизительно прямоугольная полость (около $3,5 \times 7,9 \text{ \AA} = 350$) и глубиной 6,5 Å. Образование комплекса между 75·4HCl и дуролом может идти за счет как гидрофобных взаимодействий, так и переноса заряда.

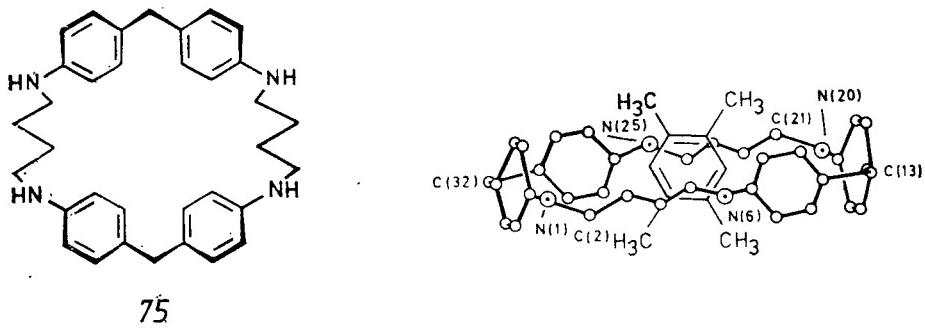


Рис. 21. Схематическое изображение кристаллической структуры комплекса 75·4HCl·дурол·4H₂O [98].

В отличие от лиганда Штеттера новым в данном случае является экзогидрофильный характер протонированного лиганда в сочетании с эндолипофильным характером полости. Эти два свойства делают, с одной стороны, соединение 75 растворимым в гидрофильных растворителях, с другой стороны, позволяют липофильным гостям переходить в полость 75 из водного раствора. Можно полагать, что это исследование, выполненное с использованием лиганда с простой структурой, дало толчок к дальнейшему синтезу простых и более сложных молекулярных полостей.

Следующий пример показывает, что, несмотря на все вышеизложенные рассуждения, потенциальные гости не обязательно должны размещаться во внутримолекулярной полости. Так, при комплексообразовании циклофана 76, представляющего собой два ароматических кольца, значительно разделенных жесткими диоксаоктадииновыми фрагментами [100], с ароматическими соединениями образуются не комплексы внедрения, а 76 сплющивается, и образуется классический стэкинг-комплекс (stacking complex) (рис. 22).

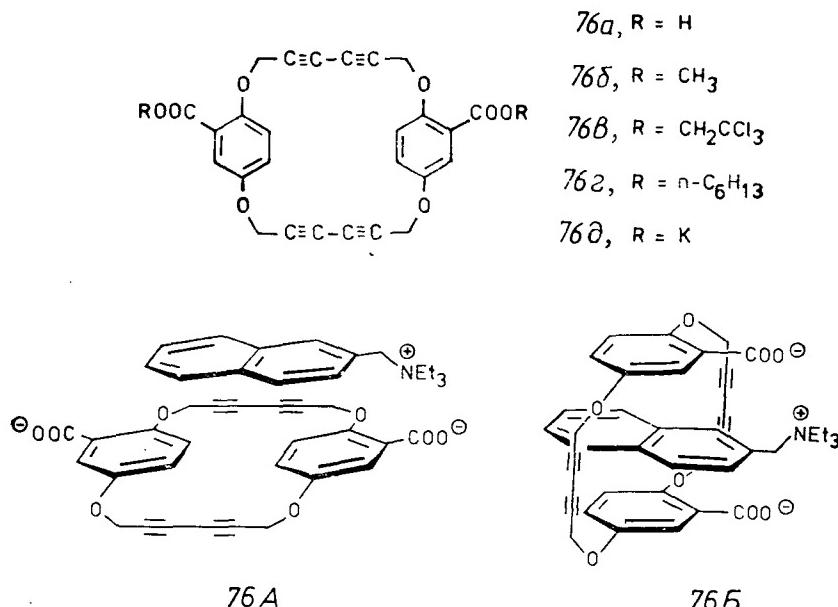
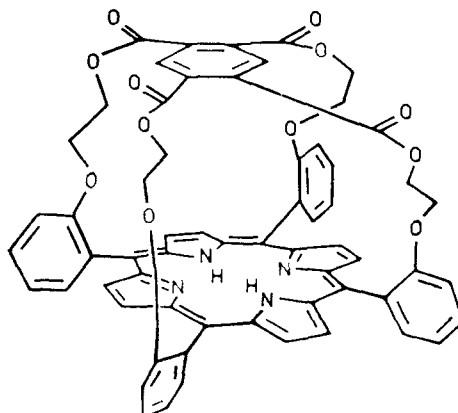


Рис. 22. Возможные структуры комплекса 76 с хлоридом 2-нафтилметилтри-этиламмония; наиболее вероятна структура 76A [100].

Гидрофобная природа взаимодействия исследовалась на примере изучения влияния комплексообразования на интенсивность флуоресценции 1-анилинонафталин-8-сульфоната. По сравнению со свободным 1,8-АНС интенсивность флуоресценции связанного в комплекс в два раза выше. Отсутствие в ПМР-спектре сдвига сигналов гостя в сторону сильного поля позволило сделать вывод, что структура 76A более согласуется с экспериментальными данными, чем 76B. Учитывая полученные результаты, термин «комплекс внедрения» должен употребляться с осторожностью, поскольку он предполагает геометрию комплекса, не обязательно согласующуюся с аномально высокими константами устойчивости [100].

«Накрытый» порфирий 77, впервые синтезированный Болдуином и сотр. [101], выпадает из раствора в виде крупных кристаллов сольватата с пятью молекулами хлороформа и одной молекулой метанола. Для его получения в течение года осуществляют диффузию метанола при 5°C в хлороформный раствор 77 [102]. Когда при комнатной температуре кристаллы выставляют на воздух, растворитель быстро отщепляется. Как показывают данные рентгеноструктурного анализа, при охлаждении до температуры —180°C в кристалле происходит фазовый переход, вызванный, по-видимому, повышением упорядоченности сольватирующих молекул. Как видно из схемы кристаллической упаковки, сольватирующие молекулы (хлоро-

форм и метанол) не находятся в полости молекулы, а расположены между молекулами порфирина. Структура кристаллической решетки определяется главным образом водородными связями порфирина с метанолом и взаимодействием порфирина с некоторыми молекулами хлороформа. Кроме того, имеют место многочисленные взаимодействия вандерваальсового типа, причем некоторые из них являются близкодействующими.



77

5. Комплексы с анионами-гостями

В 1968 г. Симмонс [103] сообщил, что протонированные эндо,эндо-изомеры диазабициклоалканов (78) («катапинанды») способны в растворе размещать в своей положительно заряженной полости ионы галогенов (образуя «катапинанды»). Устойчивость образующихся комплексов определяется электростатическим взаимодействием положительно заряженной полости с анионом, а также водородными связями типа $^+N-H \cdots Cl^-$ (рис. 23); расстояние $N(H) \cdots Cl$ равно $3,10 \pm$

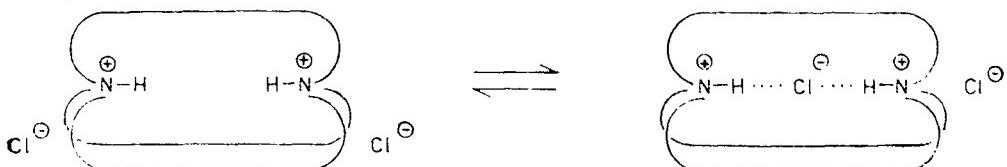
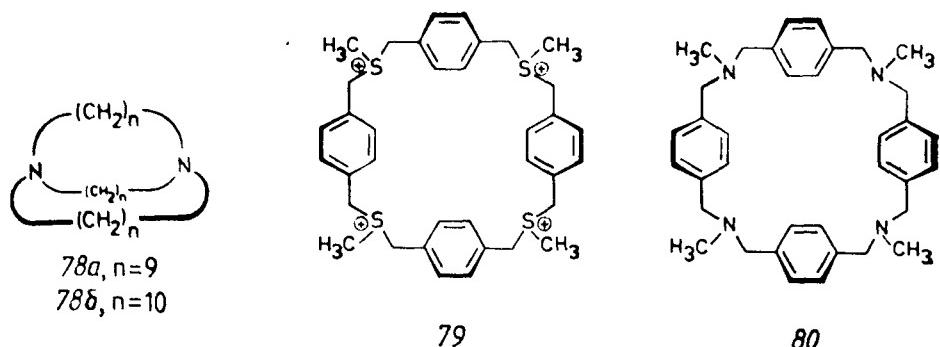


Рис. 23. Схематичное изображение связывания хлорид-иона в полости протонированного катапинанда 78 [103].

$\pm 0,01 \text{ \AA}$ [104]. Таким образом, в случае мостика, содержащего 9 CH_2 -групп, хлорид-ион капсулирован лучше, чем бромид-ион. При уменьшении размера полости за счет укорачивания мостика капсулирование не наблюдается.



В катионах гетероциклофанов 79 и 80 в водном растворе имеются гидрофобные полости, в которые может проникнуть и связаться гидрофобный гость. Таким образом, при помощи флуоресцентной спектроскопии было подтверждено образование «комплекса» 79 и 80 с 1-анилинонафтилин-8-сульфонатом [105].

Лен, начав с исследований свойств криптандов образовывать комплексы с ионами металлов и нейтральными молекулами, показал впоследствии методами ^{13}C -ЯМР-спектроскопии,

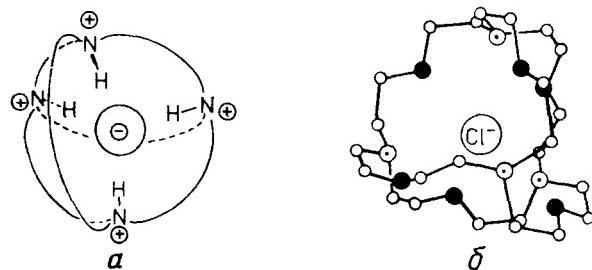
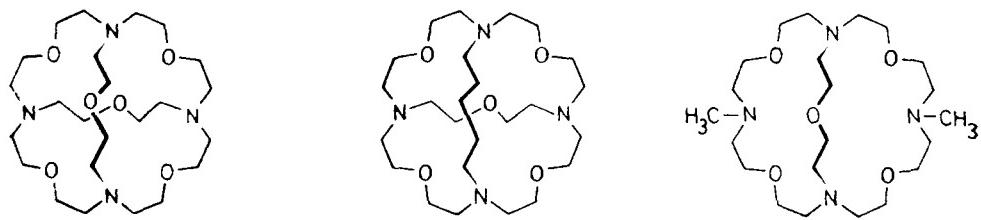


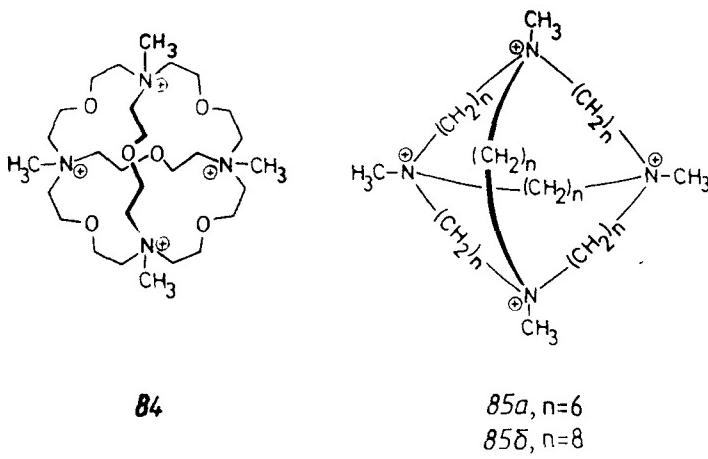
Рис. 24. Схематичное изображение связывания хлорид-иона молекулой-«футбольный мяч» 81 (а) [107]. Кристаллическая структура комплекса $81 \cdot 4\text{H}^+ \cdot \text{Cl}^-$ (б).

что такие сферические протонированные лиганды [106], как 81—83 и 78б, капсулируют ионы галогенов, вероятно, за счет водородных связей в положительно заряженной полости (рис. 24, а) [107]. Это было подтверждено рентгеноструктурным анализом (рис. 24, б).



Тетрапротонированные лиганды *81* (молекула-«футбольный мяч», soccer molecule) и *82* селективно связывают Cl^- и Br^- , в то время как *78б* и *83* менее селективны. Радиус иодид-иона равен 3,57 Å, что слишком велико для полости, поэтому он не капсулируется. Максимальной устойчивостью обладает аддукт криптанда с хлорид-ионом; она на три порядка выше, чем устойчивость таких бициклических криптов, как *78б*, содержащих метиленовый мостик из 10 CH_2 -групп [108].

Независимо от принимаемой ими конфигурации и равновесия протонирования атома азота четвертичные молекулы «клетки» *84*, *85а* и *85б* могут координировать в своих полостях хлорид- и бромид-ионы, а в случае *85а* и *85б* — даже больший по размеру иодид-ион [109].

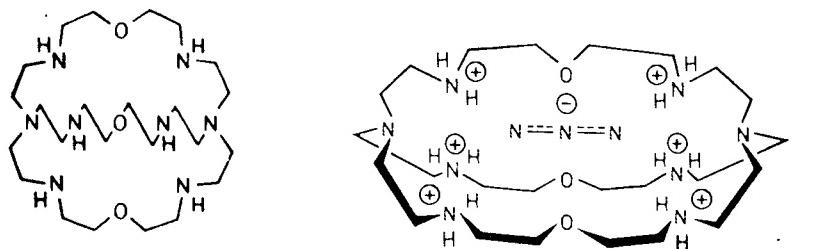
*84**85а, n=6**85б, n=8*

Логарифмы констант устойчивости ($\lg K$) комплексов *84* и *85* с бромид- и иодид-ионами, определенные в воде при помощи галоген-селективных электродов, равны или превышают 2,4, т. е. достаточно велики.

Макротрициклическое соединение *86* в гексапротонированной форме наилучшим образом приспособлено для связывания линейных трехатомных анионов типа XYZ (например, азид-аниона), что следует из данных ^{13}C -ЯМР-спектроскопии [110].

Из смесей метanol — вода выделены кристаллические соли $(86 \cdot 6\text{H}^+) \text{X}^-$ ($\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{ClO}_4^-$). На рис. 25 изображена вероятная структура комплекса азид-аниона.

Найденная последовательность селективности комплексообразования $\text{ClO}_4^- < \text{Cl}^- < \text{I}^- < \text{CH}_3\text{CO}_2^- < \text{Br}^- < \text{HCO}_2^- < \text{NO}_3^-$, $\text{NO}_2^- \ll \text{N}_3^-$ не соответствует ни лиотропному ряду, ни порядку изменения энергий гидратации. Она соответствует топологическому различию, основанному на receptorных свойствах гексапротонированного лиганда *86*, т. е. определяется размером и формой внутримолекулярной полости, а также расположением



86

Рис. 25. Вероятное расположение азид-иона во внутренней полости $86 \cdot 6\text{H}^+$ [110].

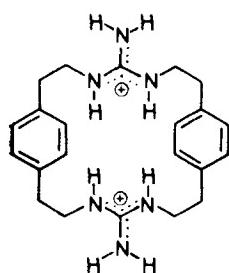
связывающих центров. Таким образом, эллиптический криптанд $86 \cdot 6\text{H}^+$ является молекулярным рецептором линейных трехатомных частиц, соответствующих по размеру полости.

Другие соединения, потенциально способные связывать анионы, представлены макроциклическими солями полигуанидина 87—89 [111a] и особенно их ациклическими аналогами 90—110 [111b].

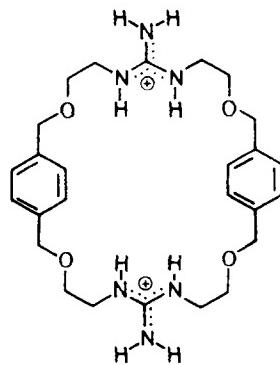
Методами потенциометрического титрования изучено связывание этих соединений с фосфат- и карбоксилат-анионами при конкуренции с полiamмониевыми солями. В воде фосфат-ионы образуют относительно устойчивые комплексы, причем наиболее устойчивые в случае частиц с максимальной плотностью заряда (например, для лиганда 99^{3+} $\lg K(\text{P}_2\text{O}_7^{4-}) > > \lg K(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{3-}) > \lg K(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-})$). Аналогично для данного аниона константа устойчивости увеличивается при увеличении заряда лиганда.

Замечательная хлорид-карбоксилатная селективность полигуанидиниевых лигандов и ее относительная независимость от pH показывают, что подобные липофильные анионные комплексы могут служить селективными переносчиками анионов и использоваться в анион-селективных электродах.

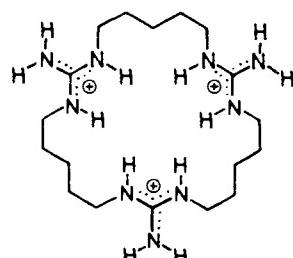
Наличие имидазольного мостика в комплексе соединения 111 $\text{Cu}(\text{II})$ —BIPM $^{3+}$ послужило толчком к синтезу соответствующего циклического лиганда 112 (рис. 26), связывающего два иона меди и между ними имидазолят-анион [112]. Известно, что подобные комплексы являются частью металлоферментов. Уже сообщалось о рентгеноструктурном анализе имидазолятного комплекса. Как и следовало ожидать, ион меди Cu^{2+} погружен в полость краун-соединения таким образом, что он оказывается пентакоординирован за счет взаимодействия с еще одной молекулой нейтрального имидазола (рис. 26). Таким образом, координационные связи иона меди представляют несколько искаженную тригональную бипирамиду. Это соеди-



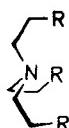
87



88



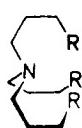
89



98, R=a

99, R=b

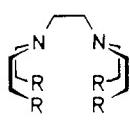
100, R=c



101, R=a

102, R=b

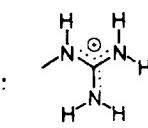
103, R=c



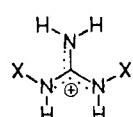
104, R=a

105, R=b

106, R=c



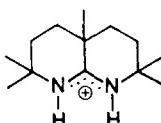
$\delta:$ $-\overset{\oplus}{\text{NH}_3}$



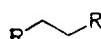
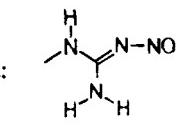
107, X=H

108, X=C₂H₅

109, X=C₆H₅CH₂

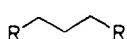


110



90, R=a

91, R=b



92, R=a

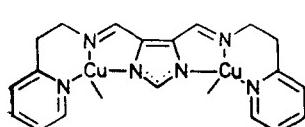
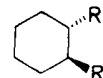
93, R=b



94, R=a

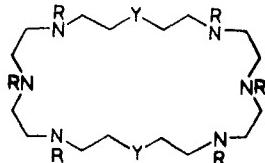
95, R=b

97, R=c



111

3+



112, Y=CH₂, O

R=H, алкил

нение представляет большой интерес в связи с наличием четырех форм супероксиддисмутазы эритроцитов бычьей крови, содержащих Cu(II) [113].

В макроциклическом основании Шиффа 113 азид-ион связан аналогичным образом посредством ионов металлов (рис. 27) [114].

С солями меди макроциклический лиганд 114 образует макроциклический комплекс, в котором имеется полость для включения соответствующего субстрата [115]. Так, при приливании к метанольному раствору 114, содержащему $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, водного раствора азода натрия образуются темно-зеленые кристаллы тетрааиздо-ди- Cu^{2+} -комплекса 114, структура которого показана на рис. 28.

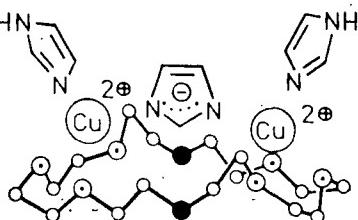
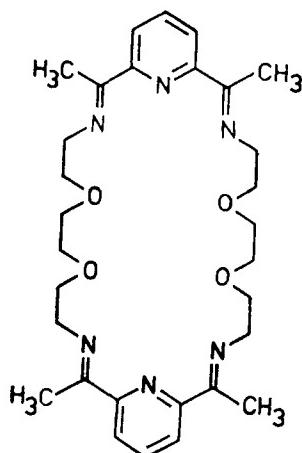


Рис. 26. Кристаллическая структура имидазолятного кристаллического комплекса 112 [112].



113

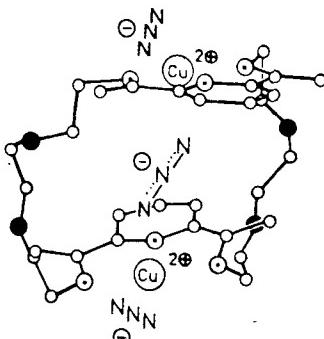
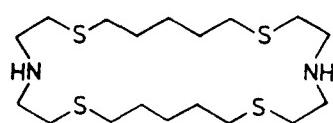


Рис. 27. Кристаллическая структура азидного комплекса 113 [114].



114

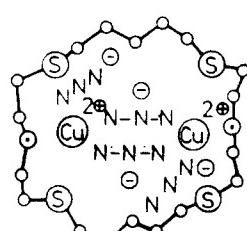
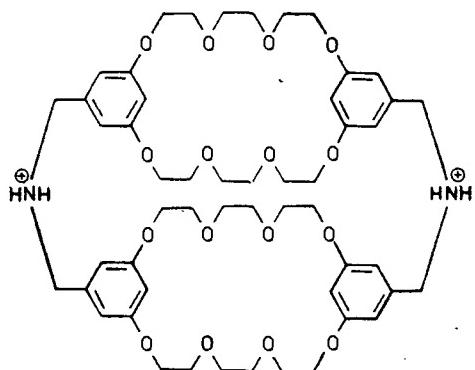
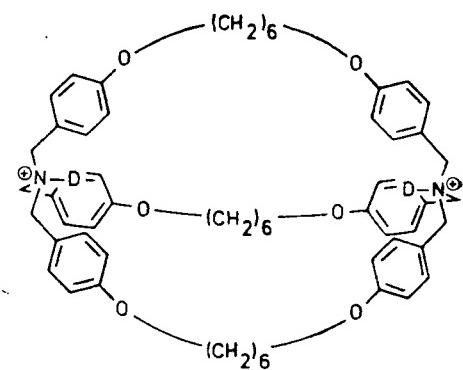


Рис. 28. Кристаллическая структура тетрааиздо-ди- Cu^{2+} -комплекса 114 [115].

Путем протонирования (дейтерирования) бициклических диаминов, содержащих в мостиках для увеличения жесткости бензольные фрагменты, можно получить другие потенциальные катапинанды (115 и 116) [116]. В то время как нейтральные формы этих соединений позволяют осуществлять связывание нейтральных частиц, протонированная форма должна связывать моно- или диамины.



115



116, эндо, эндо-форма

Аналогично описанным выше катапинандам и криптандам протонированное соединение 116 включает в свою полость бромид- и иодид-ионы, что было подтверждено ЯМР-спектроскопией (рис. 29).

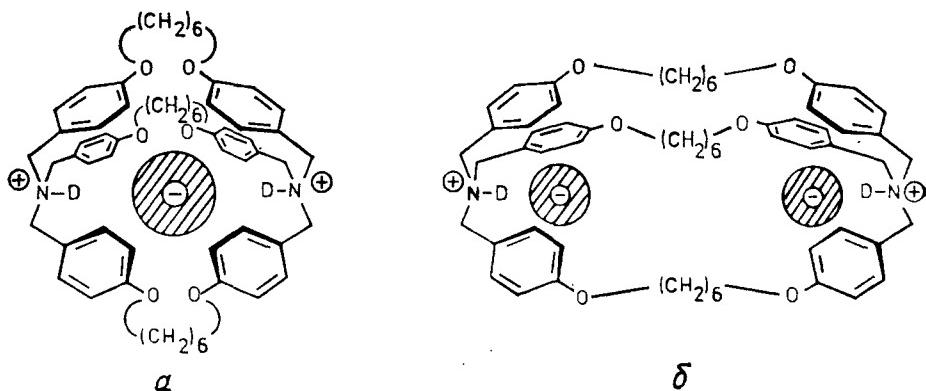
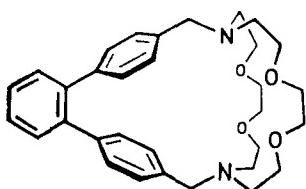
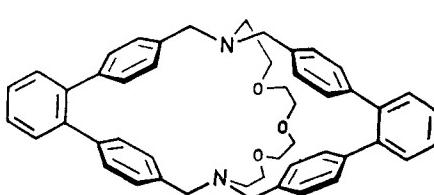


Рис. 29. Вероятные структуры моно- (a) и биядерного (б) анионных комплексов $116 \cdot 2D^+$ [116].

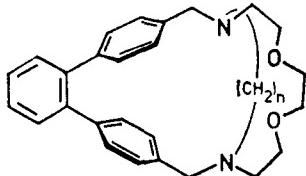
Лиганды 117—122, обладающие липофильными полостями, после протонирования также должны быть способны к связыванию анионов [117].



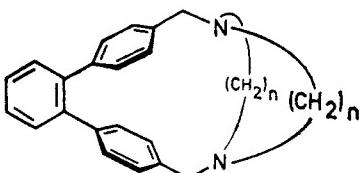
117



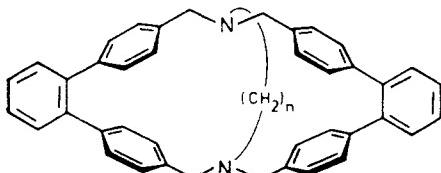
118



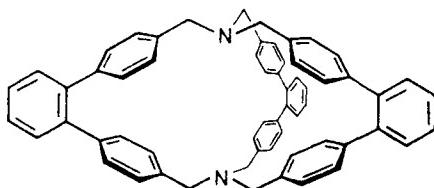
119



120



121



122

6. Комплексы более чем двух компонентов

6.1. Краун-соединения как хозяева

Комплекс дибензо-18-краун-6, иодида калия и тиомочевины, впервые полученный Педерсеном [19] и названный им «дважды обернутой солью», был вновь синтезирован [20] и подвергнут рентгеноструктурному анализу [118]. Результаты приведены на рис. 30. Ион калия семикратно координирован, так же как и в комплексе дибензо-18-краун-6 (5a) с KI состава 1 : 1 [119a]. Ион калия расположен в центре макроцикла, и расстояния $K^+ \cdots O$ составляют 2,71—2,80 Å. Координационная сфера иона калия дополняется иодид-ионом (расстояние $K^+ \cdots I^-$ равно 3,57 Å).

Тиомочевина не участвует в координации катиона и не взаимодействует с краун-эфирам, а образует полимерные цепи, связанные водородными связями. Каждая аминогруппа связана одной водородной связью с атомом серы следующей молекулы тиомочевины, а другой водородной связью — с иодид-ионом. Эта структура отчасти напоминает некоторые

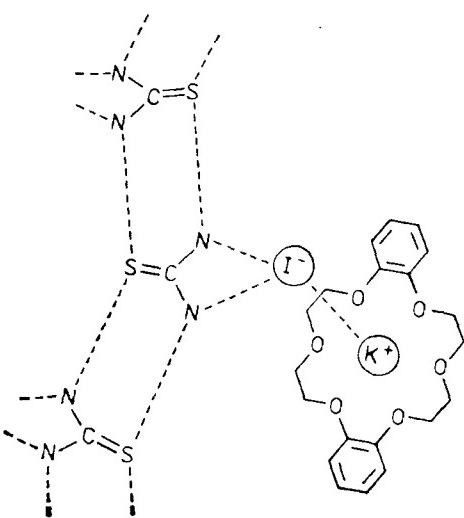


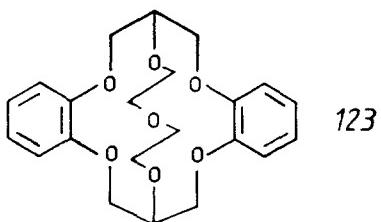
Рис. 30. Схематическое изображение кристаллической структуры комплекса дибензо-18-крауи-6 с KI и тиомочевиной [118].

комpleксы тиомочевины с солями металлов [38] и отличается от них отсутствием взаимодействия между атомом серы и ионом металла.

Оказалось возможным также выделить комплекс 18-краун-6 с тиоацетамидом и KI состава 1: 1: 1 [20]. Келлог и сотр. [119б] выделили «тройные комплексы», содержащие N-метилдиридинокраун-эфирный дилактон, перхлорат натрия и ацетонитрил (или ацетон). Получен трехкомпонентный нейтральный молекулярный комплекс 18-краун-6, малонодинитрила и воды [31]. Рентгеноструктурный анализ показал, что оба гостя несимметрично связаны друг против друга водородными связями с краун-эфирам [31].

6.2. Криптанды как хозяева

Макроциклический гептаэфир 123 образует кроме комплекса с $KCl \cdot 5H_2O$, в котором молекулы воды не упорядочены, также комплекс состава 1: 1: 1 с нафталин-2,3-диолом и водой [120]. Рентгеноструктурный анализ указывает на наличие мо-



ноклинной элементарной ячейки кристаллической решетки, содержащей четыре молекулы. Каждая элементарная ячейка содержит нафталин-2,3-диол с обычной внутримолекулярной водородной связью. Второй гидроксильный атом водорода связан с молекулой воды (межатомное расстояние $H \cdots O$ 1,79 Å), которая в свою очередь связана водородными связями с четырьмя атомами кислорода бициклического лиганда. Одна из этих связей расщеплена (расстояния $H \cdots O$ 2,33 и 2,36 Å), а что касается другой, то расстояния $H \cdots O$ сильно различаются (2,03 и 2,56 Å).

6.3. Поданды как хозяева

По аналогии с краун-соединениями ациклические нейтральные лиганды также образуют стехиометрические комплексы с тиомочевиной и солями [20]. Данные о стехиометрическом составе подобных трехкомпонентных комплексов приведены в табл. 10. Представляет интерес установление структуры подобных комплексов рентгеноструктурным анализом [67], поскольку для ациклического лиганда 28 были определены структуры его комплексов с тиомочевиной [60] и с аналогичной солью щелочного металла (например, RbI) [61, 62].

Таблица 10. Трехкомпонентные комплексы коронандов и открытоцепных подандов с нейтральными молекулами и солями металлов

Хозяин	Гость	Соль	Стехиометрия хозяин : гость : соль	Т. пл., °C	Литература
2a	Тиомочевина	KSCN	2:1:1	159—162	19
5a	Тиомочевина	NaSCN	1:1:1	230—231	19
5a	Тиомочевина	KSCN	1:1:1	242—253	19
5a	Тиомочевина	KSCN	1:6:1	164—183	19
5a	Тиомочевина	KI	1:1:1	208—210	19
5a	Тиомочевина	RbSCN	1:4:1	160—190	19
9в	Тиоацетамид	KI	1:1:1	125—130	20
28	Тиомочевина	KSCN	1:1:1	115—119	20
38	Тиомочевина	KSCN	1:1:1	136—140	20

Роданид калия или тиомочевина могут размещаться лишь в пустотах кристаллической решетки соответствующего нейтрального комплекса; кроме того, сравнение «суперкомплекса» [121], комплекса с нейтральной молекулой и комплекса с солью дает информацию о предпочтительных центрах координации и связях нейтрального поданда, подобного 28, с тиомочевиной и дополнительно связанной солью. Рентгеноструктурный анализ показал, что в элементарной ячейке кристаллической решетки комплекса 28 с тиомочевиной и роданидом калия содержатся все три компонента [67].

Обработка 12-краун-4 (9a) и LiSCN соединением-«осмимоногом» 67 приводит к образованию кристаллического комплекса (т. пл. 230 °C, с разл.) [95], который содержит все три компонента, а в его ИК-спектре присутствует полоса поглощения SCN^- при 2070 см^{-1} .

6.4. Комpleксы солей, содержащие воду

Из большого числа известных комплексов такого типа мы рассмотрим лишь комплексы, полученные в последнее время.

Комплекс бензо-15-краун-5 (2a) с пикратом кальция имеет состав $\text{Ca}(\text{пикрат})_2 \cdot \text{бензо-15-краун-5} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [122]. В то время как пикрат-анионы непосредственно, а также и частично через атомы кислорода нитрогрупп связаны с ионом кальция, молекулы воды образуют мостики между центральным ионом и краун-эфирам (рис. 31). В данном случае комплексообразования краун-эфира с ионом кальция не происходит, а молекулы воды соединены водородными связями с пятью атомами кислорода краун-эфира, и атом кислорода воды связан с ионом кальция.

Комплекс спирокраун-эфира 124 с литием [123] кроме двух ионов лития содержит еще четыре молекулы воды, которые ввиду их малого размера располагаются не в центре макроциклов (рис. 32) [124].

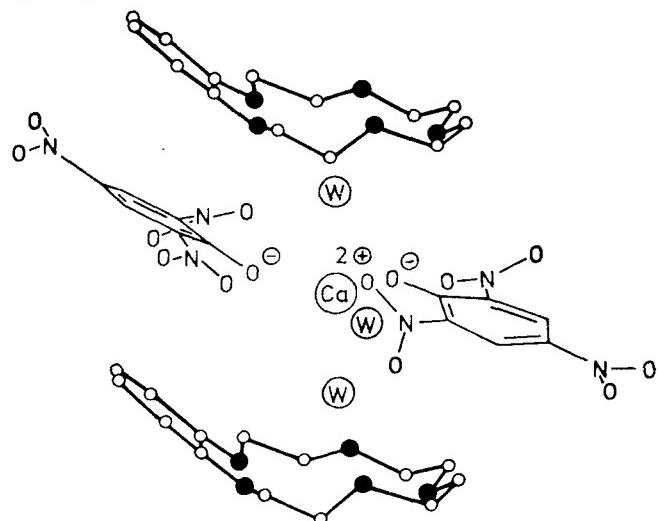
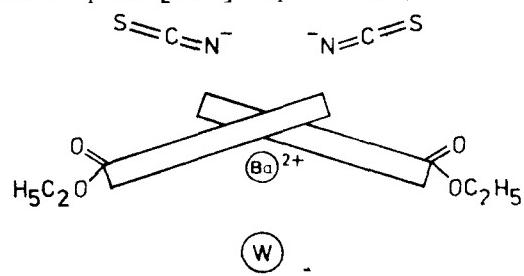


Рис. 31. Схематическое изображение кристаллической структуры комплекса $\text{Ca}(\text{пикрат})_2 \cdot \text{бензо-15-краун-5} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (W — молекула воды) [122].

Комплекс открытоцепного лиганда 8-хинолилоксиацетата 125 с роданидом бария [125] кроме двух молекул лиганда и



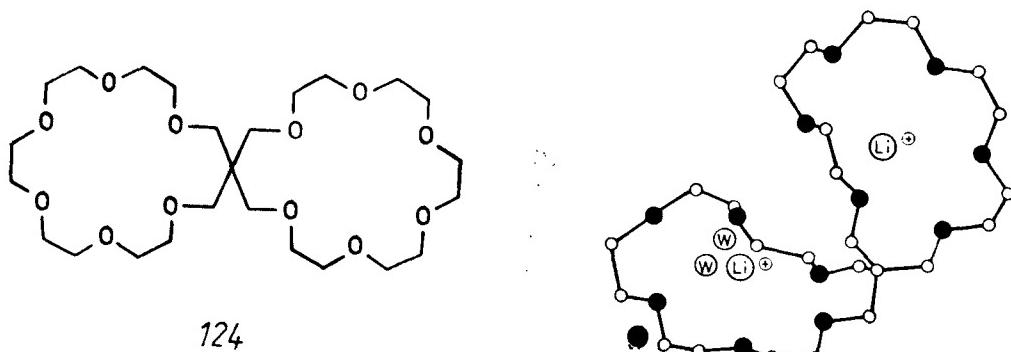


Рис. 32. Кристаллическая структура комплекса иодида лития со спирокраун-эфирам 124 [124].

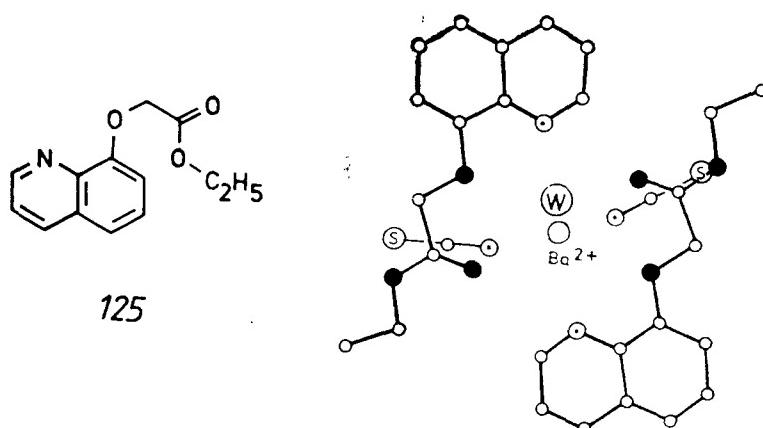


Рис. 33. Две проекции структуры комплекса 125 с роданидом бария [126].

катиона бария содержит молекулу воды, координирующую центральный катион со стороны, противоположной двум роданид-анионам [126]. На рис. 33 изображены две проекции данного комплекса, полученные при помощи рентгеноструктурного анализа. Два лиганда расположены приблизительно планарно. Катион бария координирован девятью донорными центрами. Интересно отметить, что карбонильный атом кислорода лиганда также участвует в координации.

Аналогично вышеописанному комплексу пикрата кальция с бензо-15-краун-5 и тремя молекулами воды тетраэтиленгликоль также образует комплекс с пикратом кальция и водой состава 1 : 1 : 1 [127]. И в этом комплексе пикрат кальция образует единую структуру, а молекулы воды занимают пустующие координационные положения при ионе кальция (рис. 34).

1,11-Бис(2-ацетиламинофенокси)-3,6,9-триоксаундекан (127) образует комплекс с KSCN, содержащий $\frac{1}{2}$ моля воды [128]. Свободный лиганд 127 имеет S-образную форму. При комплек-

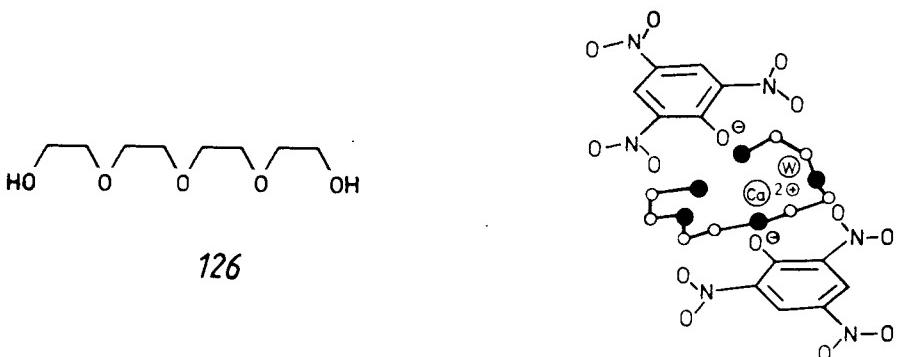


Рис. 34. Кристаллическая структура комплекса 126 с пикратом кальция [127].

сообразовании с ионом K^+ меняются знаки некоторых торсионных углов, соответствующих склоненной (синклинальной) конформации ОССО, а конформация связей ССОС остается заторможенной (антиперипланарной). Комплекс $127 \cdot 2\text{KSCN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ содержит две различные молекулы: $127A \cdot \text{KSCN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $127B \cdot \text{KSCN}$. Ионы калия окружены лигандом и координированы лишь четырьмя из пяти полиефирных атомов кислорода. Они взаимодействуют также с H_2O , атомом азота роданид-аниона и ацетиламидными атомами кислорода 127. Это последнее взаимодействие приводит к образованию полимерных структур, которые ранее в подобных комплексах не наблюдались (рис. 35) [128].

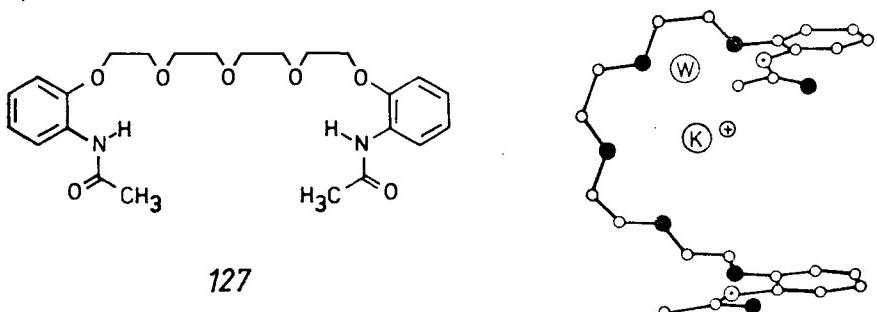
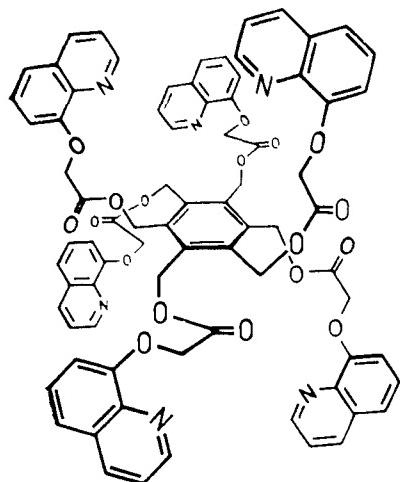
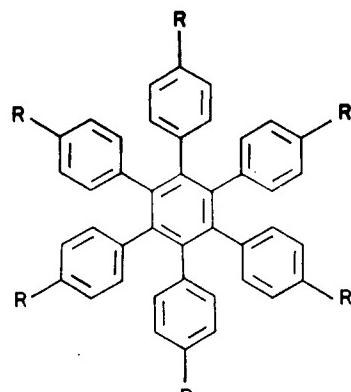


Рис. 35. Кристаллическая структура комплекса $127 \cdot \text{KSCN} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (W — молекула воды) [128].

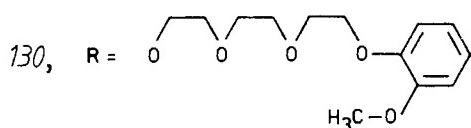
Аналогично комплексу, образуемому лигандом-«осмино-гом» 128 [95] с $3\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, гексаподанды 129 и 130 также дают комплексы с ионами металлов, содержащие несколько молекул воды [129]. Структура этих комплексов еще не установлена.



128



129, $R = \text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$



6.5. Суперкомплексы γ -циклогексстраина

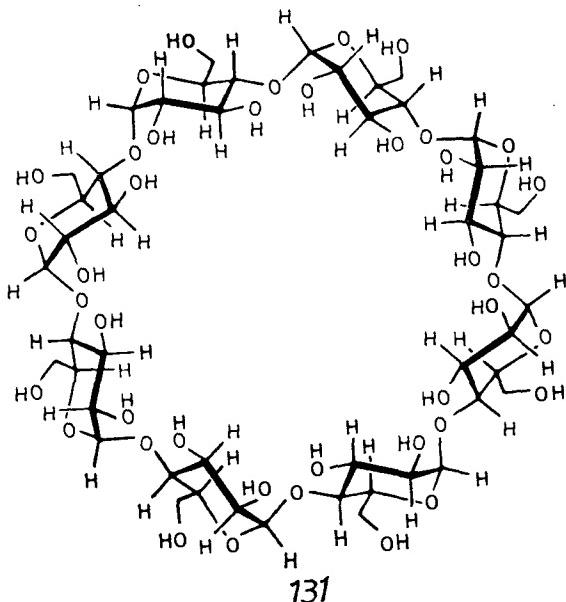
Известно, что в комплексах краун-эфиров и криптандов с ионами металлов структура лиганда зафиксирована более жестко, чем в свободном состоянии. Тем не менее, как это видно из табл. 11, возможно образование «суперкомплексов» [121]

Таблица 11. Суперкомплексы γ -циклогексстраина [130]

Гость	Стехиометрия γ -ЦД : гость : H_2O	Температура потемнения и разложения, °С
12-Краун-4·LiSCN	1:1	273
[2.1.1] Криптанд·LiClO ₄	1:1:1	283—288
[2.2.1] Криптанд·Ca(SCN) ₂	2:1	276
[2.2.2] Криптанд·Ba(SCN) ₂	2:1	281—292

путем включения жестких комплексов краун-эфиров и криптандов с ионами металлов в полость циклогексстраина [130]. В таком комплексе, напоминающем по своему строению матрешку,

катион окружен краун-эфиром, а последний в свою очередь окружен γ -циклогексстрином (131).



Насколько сильно такое включение может отразиться на селективности более жесткой полости краун-эфира по отношению к катионам и другим молекулам, еще не изучено.

7. Перспективы развития

Сегодня в целом можно осуществить включение незаряженных органических молекул в синтетические полости. Отдаленная цель химии полостей, а именно заключение в одну полость двух различных молекулярных частиц (реагента и субстрата) и осуществление их специфичной реакции внутри полости стала теперь ближе. В этом случае можно будет исключить образование олигомеров или нежелательных побочных продуктов. Подобный «катализ полостью» имеет и аналогии, например получение углеводородов нефти из метанола в пустотах кристаллической решетки цеолитных катализаторов (процесс фирмы Mobil).

Молекулярное капсулирование реагентов с целью изменения их селективности или реакционной способности — весьма заманчивая задача.

Вполне возможно также, что удастся осуществить специфическое включение воды и аналогичных нейтральных молекул для разбавления материалов или для образования дисперсий.

Как в аффинной хроматографии, так и для выделения токсичных веществ или метаболитов из физиологических растворов (детоксификации) могут оказаться весьма цепными сорбентами, представляющие собой полимеры с молекулярными полостями различного размера и способностью к селективному комплексообразованию.

«Химия полостей» как область органической химии будет развиваться в направлении синтеза полостей для многих, имеющих большое значение молекул, изучения взаимодействия гость — хозяин и химических превращений в системе гость — хозяин*.

Авторы приносят благодарность Барбаре Йендрны, дипломированному химику Мехтильду Виттеку и кандидату химии Майклу Палмеру за помощь в подготовке рукописи, а также д-ру Эдвину Веберу за консультации.

Литература

1. а) *Saenger W.*, Umschau, **74**, 635 (1974); б) *MacNicol D. D., McKendrick J. J., Wilson D. R.*, Chem. Soc. Rev., **7**, 65 (1978); в) Non-stoichiometric Compounds, Mandelcorn L. (ed.), New York, Academic Press, 1964; г) *Kugn H.*, Ber. Bunsenges. Phys. Chem., **80**, 1209 (1976); д) *Frömming K.-H.*, Pharm. in uns. Zeit, **2**, 109 (1973); е) *Gawalek G.*, Einschlusverbindungen, Additionsverbindungen, Clathrate, Berlin, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1969; ж) *Hagan M.*, Clathrate Inclusion Compounds, New York, Reinhold Publ. Co., 1962; з) *Cramer F.*, Angew. Chem., **64**, 437 (1952); **68**, 115 (1956); *Cramer F.*, Einschlusverbindungen, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1954; *Cramer F.*, Methoden der Organischen Chemie, Houben, Weyl, Müller (eds.), Vol. I/1, 4th ed., p. 445, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1958; и) *Schlenk W., Jr.*, Chem. in uns. Zeit, **3**, 120 (1969); *Schlenk W., Jr.*, Methoden der Organischen Chemie, Houben, Weyl, Müller (eds.), Vol. I/1, 4th ed., p. 391, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1958; *Schlenk W., Jr.*, Fortscr. Chem. Forsch., **2**, 92 (1951); к) *Pollmer K.*, Z. Chem., **19**, 81 (1979); л) *Davies J. E. D.*, J. Chem. Educ., **54**, 536 (1977); м) *Hein F.*, *Heyn B.*, Chemie der Komplexverbindungen, Leipzig, Hirzel Verlag, 1978; н) *Pfeiffer P.*, Organische Molekulverbindungen, 2nd ed., Stuttgart, Enke Verlag, 1927.
2. *Kohler F.*, *Schneider G.*, Nachr. Chem. Techn. Lab., **25**, 381 (1977); см. также: *Jones D. S.*, in: Rodd's Chemistry of Carbon, Coffey S. (ed.), Vol. IV, 2nd ed., part L, p. 186 ff, Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Publ. Co., 1980.
3. Organic Charge-transfer Complexes, Foster R. (ed.), London, Academic Press, 1969; *Briegleb G.*, Electronen-Donator-Acceptor-Complexe, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1961; Molecular Complexes, Foster R. (ed.), Vols. 1 and 2, London, P. Elek (Scientific Books) Limited, 1973; Molecular Association, Foster R. (ed.), Vol. 1, London, Academic Press, 1975; *Kover K. A.*, *Mayer W.*, Pharm. in uns. Zeit, **8**, 46 (1979).

* Недавно опубликованы обзоры, посвященные комплексам "гость — хозяин", образуемым макроциклами, такими, как краун-эфиры, криптанды, валиномицин, циклодекстрин и каликсарены с нейтральными молекулами [Worsch D., Weiβarth K.-M., Aigner A., Tranke J., Vögtle F., Chem. unserer Leit, **20**, 11 (1986); Клатратные соединения, "MOL", **25**, 46 (1987)]. — Прим. ред.

4. а) *Vögtle F.*, *Chimia*, **33**, 239 (1979); б) *Vögtle F.*, *Pure Appl. Chem.*, **52**, 2405 (1980).
5. Обзор: *Vögtle F.*, *Weber E.*, *Kontakte* (Merck), **1/77**, 11; **2/77**, 16; **3/77**, 36; **2/78**, 16; *Vögtle F.*, *Weber E.*, *Elben U.*, *Kontakte* (Merck), **3/78**, 32; **1/79**, 3; **2/80**, 36; **1/81**, 24; *Vögtle F.*, *Weber E.*, *The Chemistry of the Ether Linkage*, Part II, *Patai S.* (ed.), Chapter 2, p. 59ff, New York, London, John Wiley & Sons, 1980; *Pedersen C. J.*, *Frensdorff H. K.*, *Angew. Chem.*, **84**, 16 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 16 (1972); *Lehn J.-M.*, *Struct. Bonding*, **16**, 1 (1973); *Lehn J.-M.*, *Pure Appl. Chem.*, **51**, 979 (1979); *Lehn J.-M.*, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 49 (1978); *Prelog V.*, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 893 (1978); *Cram D. J.*, *Cram J. M.*, *Science*, **183**, 803 (1974); *Cram D. J.*, *Cram J. M.*, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 8 (1978); *Stoddart J. F.*, *Chem. Soc. Rev.*, **8**, 85 (1979); *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, *Izatt R. N.*, *Christensen J. J.* (eds.), New York, Academic Press, 1978; *Progress in Macrocyclic Chemistry*, *Izatt R. M.*, *Christensen J. J.* (eds.), Vol. 1, New York, John Wiley and Sons, 1979; *Bradshaw J. S.* et al., *Chem. Rev.*, **79**, 37 (1979); *Bradshaw J. S.*, *Stott P. E.*, *Tetrahedron*, **36**, 461 (1980).
6. Обзор: а) *Weber E.*, *Vögtle F.*, *Angew. Chem.*, **91**, 813 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 753 (1979); б) классификация и номенклатура см.: *Weber E.*, *Vögtle F.*, *Inorg. Chim. Acta*, **45**, L65 (1980).
7. Определения комплекс, аддукт, соединение присоединения, молекулярное соединение, молекулярный комплекс, ассоциат, соединение включения, клатрат, комплекс гость — хозяин, комплекс ключ — замок и т. д. используются в литературе бессистемно. Новый термин «нейтральный молекулярный комплекс» означает комплекс двух или более нейтральных молекул. Напротив, термин «нейтральные комплексы» может означать комплексы краун-эфиров с ионами металлов, у которых общий заряд равен нулю.
8. а) *Schlenk W. Jr.*, *Liebigs Ann. Chem.*, 1973, 1145; б) *Otto J.*, *Acta Crystallogr.*, **B28**, 543 (1972); в) *Schiessler R. W.*, *Flitter D.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1720 (1952).
9. *Schlenk W. Jr.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **573**, 142 (1951).
10. а) *Dianin A. P.*, *ЖРФХО*, **46**, 1310 (1914); *Baker W.*, *McOmie J. F. W.*, *Chem. Int. (London)*, 1955, 256; б) *Collett A.*, *Jacques J.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 708; в) *Gall H. H.* et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1979, 376; г) *Hardy A. D.* et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 292; д) *Flippin J. L.*, *Karle J. L.*, *Karle I. L.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3749 (1970).
11. а) *Farina M.*, *Allegra G.*, *Natta G.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 516 (1964); б) *Allegra G.* et al., *J. Chem. Soc. (B)*, 1967, 1020; в) *Allegra G.* et al., *J. Chem. Soc. (B)*, 1967, 1028; г) *Natta G.*, *Farina M.*, *Structur und Verhalten von Molekülen im Raum*, Weinheim, Verlag Chemie, 1976.
12. *Lawton D.*, *Powell H. M.*, *J. Chem. Soc.*, 1958, 2339; *Downing A. P.*, *Ollis W. D.*, *Sutherland I. O.*, *J. Chem. Soc. (B)*, 1970, 24; *Brunie S.*, *Tsoucaris G.*, *Cryst. Struct. Commun.*, **3**, 481 (1974); *Williams D. J.*, *Lawton D.*, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 111; *Baker W.*, *Gilbert B.*, *Ollis W. D.*, *J. Chem. Soc.*, 1952, 1443; *Arad-Yellin R.* et al., *Tetrahedron Lett.*, 1980, 387.
13. *De Santis S. C.* et al., *Acta Crystallogr.*, **B28**, 3656 (1972) и цитируемые в этой статье работы; *Craven B. M.*, *De Tiita G. T.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 530.
14. *Child W. C.*, Jr., *Quart. Rev.*, **18**, 321 (1964); *Powell H. M.*, *J. Chem. Soc.*, 1948, 61; *Mark T. C. W.* et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1169.
15. *Wong R. Y.* et al., *Acta Crystallogr.*, **B32**, 2396 (1976).
16. *Allemand A.*, *Gerdil R.*, *Acta Crystallogr.*, **A31**, s130 (1975).
17. *Allcock H. R.* et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5120 (1976); *Allcock H. R.*, *Stein M. T.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 49 (1974).

18. а) Saenger W., *Angew. Chem.*, **92**, 343 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 344 (1980); б) Bender M. L., Komiyama H., *Cyclodextrin Chemistry*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1978; в) Szejtli J., Stärke, **30**, 427 (1978); г) Bergeron R. J., *J. Chem. Educ.*, **54**, 204 (1977); д) Saenger W., *Environmental Effects on Molecular Structure and Properties*, Pullman B. (ed.), p. 265ff, Dordrecht, Holland, D. Reidel Publ. Co., 1976; е) Griffiths D. W., Bender M. L., *Adv. Catalysis*, **23**, 209 (1973); ж) Cramer F., Hettler H., *Naturwiss.*, **54**, 625 (1967); з) Thoma J. A., Stewart L., *Starch: Chemistry and Technology*, Whistler R. L., Paschall E. F. (eds.), Vol. 1, p. 209, New York, Academic Press, 1965; и) French D., *Adv. Carbohydr. Chem.*, **12**, 189 (1957).
19. Pedersen C. J., *J. Org. Chem.*, **36**, 1690 (1971).
20. Vögtle F., Müller W. M., неопубликованные результаты.
21. Knöchel A. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 595.
22. McLachland R. D., *Spectrochim. Acta Vol. A30*, 2153 (1974).
23. Liotta C. L., Harris H. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2250 (1974); Liotta C. L., пат. США 3997562 (1976).
24. а) Gokel G. W. et al., *J. Org. Chem.*, **39**, 2445 (1974); б) *Org. Synth.*, **57**, 30 (1977).
25. Goldberg I., *Acta Crystallogr.*, **B31**, 754 (1975).
26. El Basyony A. et al., *Z. Naturforsch.*, **31b**, 1292 (1976).
27. а) Maverick E. et al., *Acta Crystallogr.*, **B36**, 615 (1980); б) Herbert J. A., Truter M. R., *Acta Crystallogr.*, **B37**, (1981), in press.
28. а) Vögtle F., Müller W. M., Weber E., *Chem. Ber.*, **113**, 1130 (1980); б) Weber E., Vögtle F., *Chem. Ber.*, **109**, 1803 (1976); в) Frensch K., Oepen G., Vögtle F., *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 858.
29. Vögtle F., Panagiotidis I., неопубликованные результаты.
30. Kaufmann R. et al., *Chem. Ber.*, **110**, 2249 (1977).
31. Knöchel A., частное сообщение.
32. а) von Deuten K. et al., *J. Chem. Res.*, (S) **1979**, 358; (M) **1979**, 4035; б) Chang C. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2819 (1977).
33. Vögtle F., Müller W. M., *Naturwissenschaften*, **67**, 255 (1980).
34. Vögtle F., Müller W. M., *Chem. Ber.*, **113**, 2081 (1980).
35. Saenger W., Hilgenfeld R., *Z. Naturforsch.*, в печати.
36. Shine H. J., *J. Org. Chem.*, **24**, 252 (1959); Parrick J., Rasburn J. W., *Can. J. Chem.*, **43**, 3453 (1965); Hanna J. G., *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Patai S. (ed.), vol. 1, pp. 375, 390, New York, London, Interscience Publishers, 1966.
37. а) Vögtle F., Müller W. M., *Chem. Ber.*, **114** (1981), в печати; б) Weber G., Sheldrick G. M., *Acta Crystallogr.*, 1981, Мы благодарим д-ра Г. Вебера, Гётtingенский университет, за сообщение перед публикацией.
38. Обзор: Truter M. R., *Struct. Bonding*, **16**, 71 (1973).
39. Mercer M., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 2469.
40. Hughes D. L., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1975**, 2374.
41. Hughes D. L., Wingfield J. N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 80.
42. Christensen J. J., Eatough D. J., Uzatt R. M., *Chem. Rev.*, **74**, 351 (1974).
43. de Hong F., Reinhoudt D. N., Smit C. J., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1371.
44. а) Goldberg I., *Acta Crystallogr.*, **B34**, 3387 (1978); б) Helgeson R. C., Tarnowsky T. L., Cram D. J., *J. Org. Chem.*, **44**, 2538 (1979).
45. Dunitz J. D., Seiler P., *Acta Crystallogr.*, **B30**, 2739 (1974).
46. Mallinson P. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 266.
47. Newkome G. R., Fronczek F. R., Kohli D. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **103** (1981). Недавно были выделены и при помощи рентгеноструктурного анализа изучены два кристаллических комплекса воды с коронандами, содержащими пиридинокетонный фрагмент. Newkome G. R., Vögtle F. et al., в печати.
48. Frensch K., Vögtle F., *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 2121.

49. Weber E., Vögtle F., Angew. Chem., **92**, 1067 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **19**, 1030 (1980).
50. Shchorti E., Jagur-Grodzinski J., Isr. J. Chem., **10**, 935 (1972).
51. Pannell K. H., Mayer A., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1979**, 132.
52. Humphry-Baker R. et al., Angew. Chem., **91**, 669 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **18**, 630 (1979).
53. Dye J. L., Angew. Chem., **91**, 613 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **18**, 587 (1979).
54. Harned R. L. et al., Proc. Indiana Acad. Sci., **59**, 38 (1959); Steinrauf L. K., Pinkerton M., Chamberlin J. W., Biochem. Biophys. Res. Commun., **33**, 29 (1968).
55. Brockmann H., Schidt-Kastner G., Chem. Ber., **88**, 57 (1955); Pinkerton M., Steinrauf L. K., Dawkins P., Biochem. Biophys. Res. Commun., **35**, 512 (1969).
56. Raßhofer W., Vögtle F., Tetrahedron Lett., **1978**, 309.
57. Wendt B., Ried W., Angew. Chem., **63**, 218 (1951).
58. а) См. также: Weber E., Vögtle F., Tetrahedron Lett., **1975**, 2415; б) Vögtle F., Sieger H., Angew. Chem., **89**, 410 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **16**, 396 (1977).
59. Suh I.-H., Saenger W., Angew. Chem., **90**, 565 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **17**, 534 (1978).
60. Weber E., Saenger W., Acta Crystallogr., **B36**, 424 (1980).
61. Saenger W. et al., Metal-ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry, Pullman B., Goldblum W. (eds.), p. 363, Dordrecht, Holland, D. Reidel Publ. Co., 1977.
62. Saenger W., Brand H., Acta Crystallogr., **B35**, 838 (1979).
63. Heimann U., Vögtle F., Chem. Ber., **112**, 3034 (1979).
64. Vögtle F., Oepen G., Raßhofer W., Liebigs Ann. Chem., **1979**, 1577.
65. Newcomb M., Gokel G. W., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc., **96**, 6810 (1974); Newcomb M. et al., J. Am. Chem. Soc., **99**, 6392 (1977).
66. Oepen W., Vögtle F., Liebigs Ann. Chem., **1980**, 512.
67. Saenger W., в печати.
68. Hayward R. C., Nachr. Chem. Techn. Lab., **25**, 15 (1977).
69. а) Lutz W. K., Winkler F. K., Dunitz J. D., Helv. Chim. Acta, **54**, 1103 (1971); б) Agtarap A. et al., J. Am. Chem. Soc., **89**, 5737 (1967); в) Pinkerton M., Steinrauf L. K., J. Mol. Biol., **49**, 533 (1970); г) Lutz W. K., Wipf H.-K., Simon W., Helv. Chim. Acta, **53**, 1741 (1970).
70. Lindenbaum S., Sternson L., Rippel S., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1977**, 268.
71. а) Hodgson K. O., Intra-Sci. Chem. Rept., **8**, 27 (1974); б) Burgermeister W., Winkler-Oswatitsch R., Top. Curr. Chem., **69**, 91 (1977).
72. Agtarap A., Chamberlin J. N., Antimicrob. Agents Chemotherap., **1967**, 359; см. также: Collum D. B., McDonald J. H., III, Still W. C., J. Am. Chem. Soc., **102**, 2117 (1980).
73. Kubota T. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1968**, 1541; Shiro M., Koyama H., J. Chem. Soc. (B), **1970**, 243.
74. Weber G., Saenger W., Acta Crystallogr., **B36**, 207 (1980).
75. Mootz D., Wussow H. G., Angew. Chem., **92**, 559 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **19**, 552 (1980). В комплексе 2,5 H₂O с пиридином молекулы воды образуют отдельный слой, связанный водородными связями, некоторые водородные связи соединяют этот слой с атомами азота пиридиновых циклов в другом слое.
76. а) Oepen G., Dix J. P., Vögtle F., Liebigs Ann. Chem., **1978**, 1592; б) Saenger W. (MPI Göttingen), частное сообщение.
77. Vögtle F. et al., Angew. Chem., **89**, 564 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **16**, 548 (1977).
78. Weber G., Sheldrick G. M., Acta Crystallogr., **B36**, 1978 (1980). Кристалли-

- ческая структура комплекса RbI: *Weber G., Sheldrick G. M., Inorg. Chim. Acta*, **45**, L35 (1980).
79. *Dunitz D. J. et al.*, *Acta Crystallogr.*, **B30**, 2733 (1974).
80. а) *Fries J., Getrost H.*, Organische Reagentien für die Spurenanalyse, E. Merck, Darmstadt, 1975; б) *Pfeiffer P., Tappermann F.*, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **215**, 273 (1933); в) *Pfeiffer P., Werdelmann B.*, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **261**, 197 (1950).
81. *Pfeiffer P., Christensen W.*, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **239**, 133 (1938).
82. а) *Buhleier E., Vögtle F.*, *Liebigs Ann. Chem.*, 1977, 1980; б) *Vögtle F., Müller W. M., Raßhofer W.*, *Isr. J. Chem.*, **18**, 246 (1979); в) *Gillard R. D., Johns K. W., Williams P. A.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 357; г) *Summers L. A.*, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 22, New York, San Francisco, London, Academic Press, 1978.
83. *Oepen G., Vögtle F.*, *Liebigs Ann. Chem.*, 1979, 2114.
84. Мы благодарны проф. В. Уотсону из Христианского университета (шт. Техас) за сообщение до публикации.
85. *Vögtle F., Weber E.*, *Angew. Chem.*, **86**, 896 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 814 (1974).
86. *MacNicol D. D., Wilson D. R.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 494.
87. а) *Baker H. J.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **54**, 833 (1935); б) *Baker H. J.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **54**, 903 (1935); в) *Baker H. J.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **55**, 17 (1936).
88. *Hardy A. D. U., MacNicol D. D., Wilson D. R.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1979, 1011.
89. *MacNicol D. D., Hardy A. D. U., Wilson D. R.*, *Nature*, **266**, 611 (1977).
90. а) Структура гексакис(2-бромометил)бензола описана в работе: *Marsau M. P.*, *Acta Crystallogr.*, **18**, 851 (1965); б) *Baker H. J.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **54**, 745 (1935).
91. *MacNicol D. D., Wilson D. R.*, *Chem. Ind. (London)*, 1977, 84.
92. *MacNicol D. D., Swanson S.*, *J. Chem. Res. (S)*, 1979, 406.
93. *Freer A. et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 205.
94. *Freer A. et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 1159.
95. *Weber E., Müller W. M., Vögtle F.*, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2335.
96. а) *Stetter H., Roos E.-E.*, *Chem. Ber.*, **88**, 1390 (1955); б) *Faust G., Pallas M.*, *J. prakt. Chem.*, **11**, 246 (1960).
97. Комплекс толуола с [1.1.1.1]метациклофаном описан в работе: *Andreetti G. D., Ungaro R., Pochini A.*, *Chem. Commun.*, 1979, 1005.
98. *Odashima K. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2504 (1980); *Odashima K. et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 4347; *Soga T., Odashima K., Koga K.*, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 4351.
99. *Benesi H. A., Hildebrand J. H.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2703 (1949).
100. *Jarvi E. T., Whitlock H. W., Jr.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 657 (1980).
101. *Almog J. et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 226 (1975); *Almog J., Baldwin J. E., Huff J.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 227 (1975).
102. *Jameson D. B., Evers J. A.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2823 (1980).
103. *Park C. H., Simmons H. E.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2431 (1968).
104. *Bell R. A. et al.*, *Science*, **190**, 151 (1975).
105. *Tabushi I., Sasaki H., Kuroda Y.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5727 (1976); *Tabushi I., Kuroda Y., Kimura Y.*, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3327.
106. Исследование кинетики протонирования криптандов см.: *Cox B. G., Knop D., Schneider H.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6002 (1978).
107. *Graf E., Lehn J. M.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6403 (1976), 97, 5022 (1975).
108. Анионные комплексы циклодекстрина см.: *Wojcik J. F., Rohrbach R. P.*, *J. Phys. Chem.*, **79**, 2251 (1975); *Rohrbach R. P. et al.*, *J. Phys. Chem.*, **81**, 944 (1977).
109. *Schmidtchen F. P.*, *Angew. Chem.*, **89**, 751 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 720 (1977); *Chem. Ber.*, **113**, 864 (1980).

110. Lehn J. M., Sonveaux E., Willard A. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4914 (1978); см. также: Lehn J.-M. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1282 (1981).
111. а) Dietrich B. et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 934; б) Dietrich B. et al., *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2763 (1979).
112. Coughlin P. K. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 265 (1979).
113. Fee J. A., Briggs R. G., *Biochem. Biophys. Acta*, **400**, 439 (1975).
114. Drew M. G. B., McCann M., Nelson S. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 481.
115. Agnus Y., Louis R., Weiss R., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3381 (1979).
116. Wester N., Vögtle F., *Chem. Ber.*, **113**, 1487 (1980).
117. Rossa L., Vögtle F., *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 459.
118. Hilgenfeld R., Saenger W., 6th European Crystallographic Meeting, Barcelona, Spain, 1980; *Angew. Chem.*, **93**, 1981, in press.
119. а) Myskiv M. G., Proceeding of the 12th International Congress on Crystallography, Warsaw, 1978; б) van Bergen T. J., Kellogg R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3882 (1977); Kellogg R. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 923.
120. Herbert J. A., Truter M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 1253.
121. Lehn J.-M., *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871 (1978).
122. Bhadwat V. W., Manohar H., Poonia N. S., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **16**, 289 (1980).
123. Weber E., *Angew. Chem.*, **91**, 230 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 219 (1979).
124. Czugler M., Weber E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 472.
125. Raßhofer W., Müller W. M., Vögtle F., *Chem. Ber.*, **112**, 2095 (1979).
126. Czugler M., частное сообщение.
127. Singh T. P., Reinhoudt N., Poonia N. S., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **16**, 239 (1980).
128. Suh I. et al., *Z. Naturforsch.*, **35b**, 352 (1980).
129. Vögtle F., Herzhoff M., неопубликованные результаты.
130. Vögtle F., Müller W. M., *Angew. Chem.*, **91**, 676 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 623 (1979).

Каликсарены

Ч. Дэвид Гютше

C. David Gutsche, Department of Chemistry, Washington University, St. Louis, Mo., 63130, USA

1. Введение

В последние годы внимание многочисленных исследователей-химиков было привлечено к синтезу соединений, содержащих большие молекулярные полости. В настоящее время эта область органической химии получает статус самостоятельного и расширяющегося раздела. Основная причина возникновения интереса к этим соединениям — приписываемая им, а в некоторых случаях уже продемонстрированная способность образовывать соединения включения, т. е. участвовать в том, что получило название химии взаимодействий «гость — хозяин» [1] или «рецептор — субстрат» [2]. Данный обзор посвящен $[1_n]$ метациклофанам, обладающим корзиноподобной формой, причем особое внимание уделяется гомологам, получившим название «каликсарены» [3, 4].

2. Номенклатура каликсаренов*

Рассматриваемые в данном обзоре соединения отвечают общей формуле 1. По номенклатуре ИЮПАК [5], соединение этой группы, представленной формулой 2, называется пентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.11^{5,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен (нумерация атомов указана на рис. 1). Крам и Штейнберг предложили альтернативную номенклатуру для циклов подобного типа, в соответствии с которой соединение 2 называется [1.1.1.1]метациклофан [6, 7]. Несколько групп исследователей, сообщившие о синтезе тетрагидроксипроизводных соединений 2 (изображенных формулой 3), именовали их самыми разнообразными способами. Цинке и сотр. [8] назвали

* Опубликовано два обзора по химии каликсаренов. Первый из них представляет собой главу в монографии [Barron L. D., Gutsche D., Kobayashi Y., Kumodoka I., Matsunaga B., Müller G., Raymond K., Vrbancich J., Structural Chemistry, Top. Curr. Chem., 1984, 123, pp. 1—186]. Во втором обзоре описаны история их открытия, номенклатура каликсаренов, обсуждаются принимаемые ими конформации, методы синтеза этих соединений, а также их использование в качестве лигандов [Никими С., Таданабэ О. Гэндай кагаку (Chem. today), 182, 14 (1986)]. — Прим. перев.

эти соединения «циклическими полиметиленфенольными производными», Хейс и Хантер [9] — «циклическими тетраядерными новолаками», а Корнфорт и сотр. [10] — «тетрагидроксицикло-тетра-*m*-бензиленами». Для удобства как устного, так и письменного обсуждения мы предпочли назвать эти соединения «каликсааренами» (от греческого «каликс» — чаша, кубок; «арен» указывает на наличие ароматических циклов в макроциклическом ансамбле). Размер макроцикла будет указываться числом в квадратных скобках между корнями «каликс» и «арен», природа и положение заместителей в ароматических циклах будут уточняться соответствующими цифрами и дескрипторами [11].

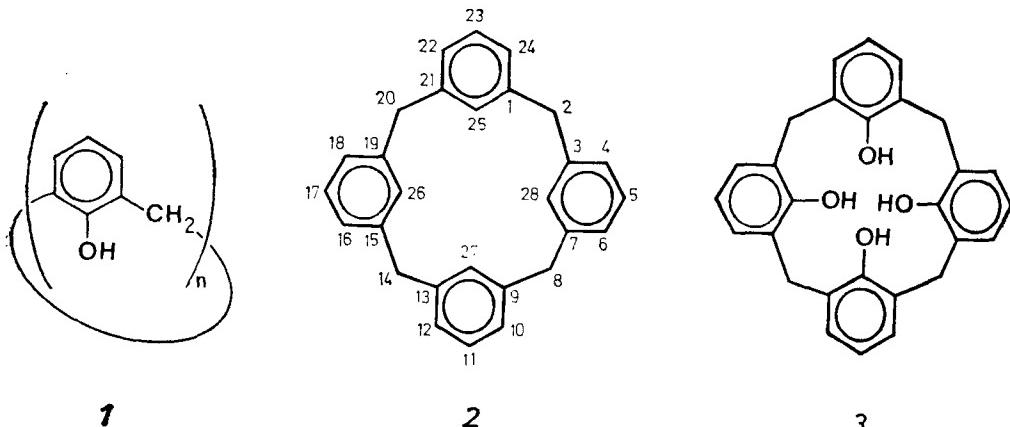


Рис. 1. Полиарилмакроциклические соединения с *m*-метиленовыми мостиками.

На рис. 2 приведены структуры и нумерация атомов пяти типов каликсаренов, содержащих интрааннулярные гидроксильные группы [12], которые довольно часто будут упоминаться в последующих разделах данной работы. Например, циклический тетramer, состоящий из метиленовых групп и *n*-трет-бутилфенольных фрагментов, называется 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арен (сокращенно *n*-трет-бутилкаликс[4]арен).

3. Синтез и идентификация каликсаренов

3.1. Арен-альдегидная конденсация

3.1.1. Конденсация *n*-замещенных фенолов и формальдегида при основном катализе

В 1872 г. при нагревании водного раствора формальдегида с фенолом Байер [13] наблюдал реакцию, приводящую к образованию твердого некристаллического смолистого продукта.

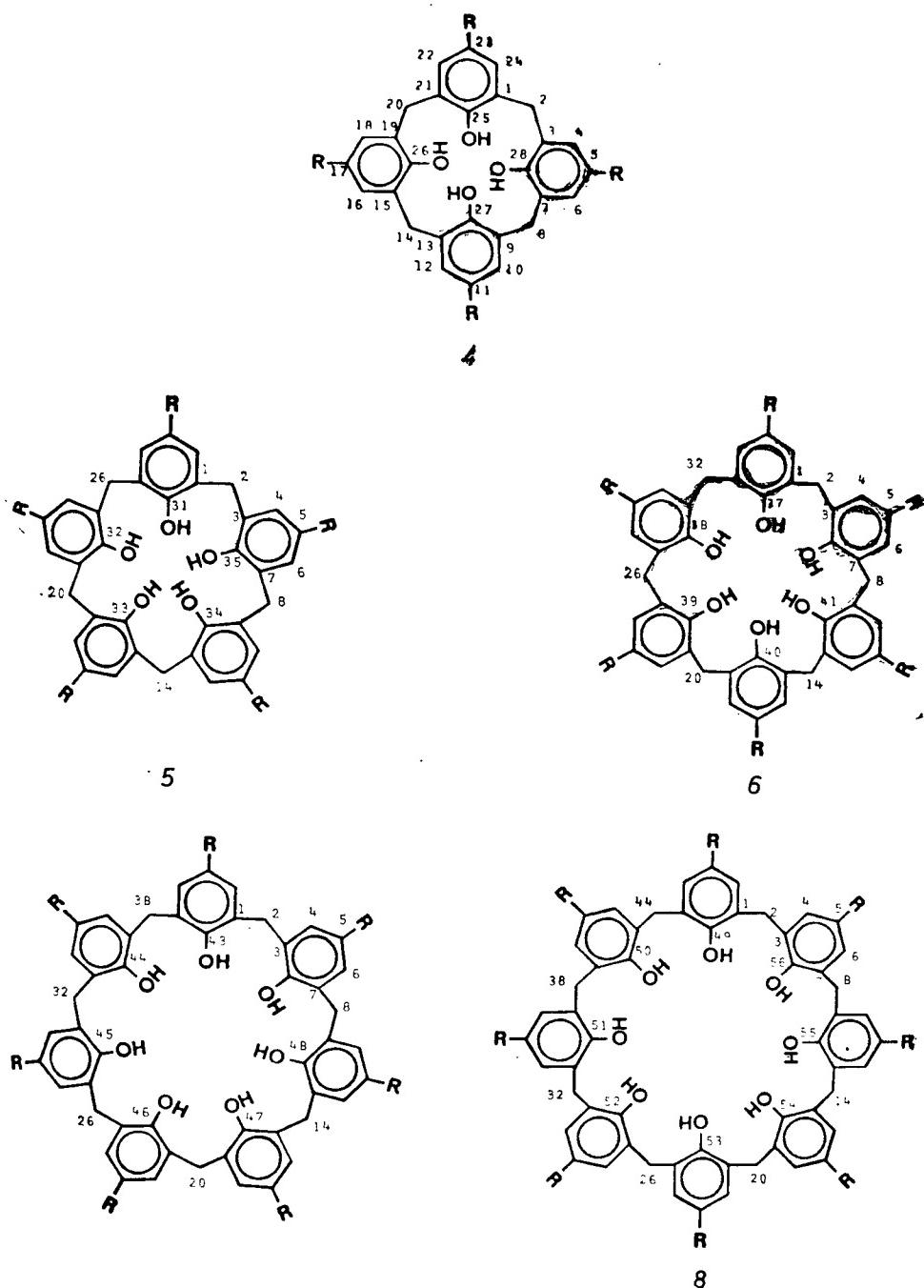
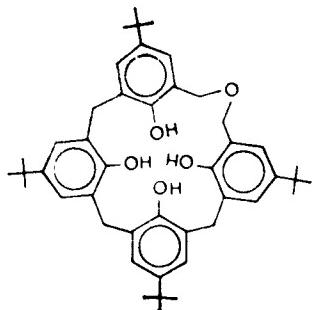


Рис. 2. Структуры и нумерация атомов интрааннулярно гидроксилированных каликс[n]аренов.

Однако в то время нельзя было осуществить идентификацию подобных веществ, и его структура осталась неизвестной. Три десятилетия спустя Бакеленд [14] на основе этой фенолформальдегидной реакции разработал процесс получения твердой упругой смолы (названной фенопластом), которую он с огромным успехом выпустил на рынок под названием «бакелит». В результате фенолформальдегидный процесс привлек значительное внимание как ученых, так и технологов, что привело к росту числа публикаций, посвященных фенопластам. Отметим работы Цинке и сотр. [8, 15–19], изучавших в данном процессе стадию отверждения. Они обрабатывали различные *n*-замещенные фенолы водными растворами формальдегида и гидроксида натрия сначала при 50–55 °C, затем 2 ч при 110–120 °C и, наконец, в суспензии льняного масла в течение нескольких часов при 200 °C. Из *n*-метил-, *n*-трет-бутил-, *n*-трет-амил-, *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-, *n*-циклогексил-, *n*-бензил и *n*-фенилфенолов были получены очень высокоплавкие крайне труднорастворимые вещества, причем всем им была приписана структура циклического тетрамера, т. е. каликс[4]арена (структуре 4 на рис. 2). Молчаливое предположение, что в каждом случае образуется только один продукт, было позднее опровергнуто Корнфортом и сотр. [10], выделившими из продуктов конденсации формальдегида с *n*-трет-бутилфенолом и *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенолом (часто в литературе, посвященной каликсаренам, называемым *n*-октилфенолом) высоко- и низкоплавкие соединения. Однако вывод Корнфорта, что эти вещества являются конформационными изомерами каликс[4]аренов, был в свою очередь опровергнут работами Каммерера и сотр. [20, 21], а также Манча [22], исследовавшего ПМР-спектры при различных температурах и показавшего, что при комнатной температуре конформации быстро переходят друг в друга. Наконец, Гютше и сотр. [23] показали, что в результате этих реакций конденсации получаются смеси, содержащие циклические олигомеры с различным размером цикла. В результате тщательного исследования [3, 23–28] установлено, что конденсация *n*-трет-бутилфенола с формальдегидом приводит к образованию в качестве основных продуктов циклического тетраметра (4, R=трет-бутил), циклического гексамира (6, R=трет-бутил) и циклического октамира (8, R=трет-бутил), причем в некоторых условиях можно также получить небольшие количества циклического пентамира [26] (5, R=трет-бутил) и циклического гептамира [27] (7, R=трет-бутил). Кроме того, в некоторых случаях образуется заметное количество *n*-трет-бутилдигомооксааликс[4]арена (9) [23, 24, 28]. В ряду *n*-трет-бутилфенола структуры циклических олигомеров изучены хорошо. Все они согласуются с химическими спек-

тральными и аналитическими данными. Структуры соединений 4 ($R=трет\text{-бутил}$) [29], 4 ($R=1,1,3,3$ -тетраметилбутил) [30], 5 ($R=трет\text{-бутил}$) [31], 5 ($R=H$) [32], 6 ($R=трет\text{-бутил}$) [33] и 8 ($R=трет\text{-бутил}$) [34] установлены методом рентгеноструктурного анализа.



9

В настоящее время структура циклических олигомеров, получаемых при конденсации *p*-*трет*-бутилфенола с формальдегидом, хорошо установлена. Однако в более ранней литературе, посвященной этим соединениям, имеется значительная путаница. Еще в 1912 г. Рашиг [35] предположил, что в бакелите присутствуют циклические соединения, но Бакеленд [36] подчеркнул, что «пока мы не можем использовать какие-либо методы для определения размера молекулы и молекулярного состава, выдвинуть одну гипотезу так же легко, как и противоположную». Только три десятилетия спустя начали накапливаться доказательства того, что в результате конденсации фенолов с формальдегидом образуются циклические олигомеры. В 1941 г. Цинке и Циглер [15] описали продукт, который они получили с высоким выходом в результате катализируемой основанием конденсации *p*-*трет*-бутилфенола с формальдегидом. Этот продукт имел температуру плавления выше 340°C и давал ацетат с молекулярным весом 1725. Авторы не предлага-ли какую-либо структуру для данного продукта, но ретроспективно кажется вполне определенным, что они выделили *p*-*трет*-бутилкаликс[8]арен ($8 R=трет\text{-бутил}$). Три года спустя Цинке и Циглер [16] снова описали продукт конденсации *p*-*трет*-бутилфенола с формальдегидом, полученный в несколько отличных и более тщательно определенных условиях по сравнению с опубликованными ранее. Для этого продукта была предложена структура циклического тетramerа (4, $R=трет\text{-бутил}$). Однако они сообщили, что молекулярный вес этого продукта определить не удалось из-за малой растворимости продукта и его ацетата. Таким образом, предложенная ими структура цик-

лического тетрамера основывалась, скорее, на интуиции, чем на надежных данных, поскольку циклические тетрамерные структуры в то время «витали в воздухе». Например, Нидерль и Мак-Кой [37] сообщили, что в результате катализируемой кислотой конденсации *n*-крезола с 2,6-бис(оксиметил)-4-метилфенолом они получили *n*-метилкаликс[4]арен, повторив работы Кебнера [38], приписавшего данному продукту структуру линейного тримера. Однако в конце концов подтвердилось мнение Кебнера [39, 40], и теперь совершенно очевидно, что в описанных условиях циклический тетрамер *не образуется*. Цинке и сотр. продолжали исследование катализируемой основаниями реакции *n*-замещенных фенолов с формальдегидом и в 1952 г. опубликовали данные о продуктах, полученных из семи вышеупомянутых фенолов. Они определили молекулярный вес ацетата продукта конденсации *n*-октилфенола с формальдегидом, равный 873, что согласуется со структурой циклического тетрамера. Таким образом, предполагалось, что продуктами реакций других *n*-замещенных фенолов с формальдегидом также являются циклические тетрамеры.

Впервые доказательство того, что полученные Цинке продукты не являются индивидуальными соединениями, было получено в работе Корнфорта [19], который выделил смесь компонентов из продуктов конденсации *n*-трет-бутил- и *n*-октилфенолов с формальдегидом. Он назвал высокоплавкие соединения (*high-melting compounds*) НВС и НОС соответственно, а низкоплавкие (*low-melting compounds*) — ЛВС и ЛОС (В и О — от *n*-трет-бутил- и *n*-октилфенолов). Молекулярные веса всех этих соединений и (или) их ацетатов соответствовали структуре циклического тетрамера, и предварительные данные рентгеноструктурного анализа также свидетельствовали в пользу этого предположения. Однако недавние работы [20—23, 29, 30, 34] показывают, что такой структурой обладают только низкоплавкие соединения (ЛВС и ЛОС). В настоящее время известно, что высокоплавкие соединения (НВС и НОС) — это циклические октамеры [23, 41]. Другие исследователи, в том числе и автор этих строк, в своей работе также исходили из представляющегося привлекательным и логичным предположения, что продукты катализируемой основаниями конденсации *n*-замещенных фенолов с формальдегидом должны иметь структуру циклического тетрамера. Используя метод конденсации, разработанный химиками фирмы Petrolite Corporation, Гютше и сотр. [42] сообщили о получении «циклических тетрамеров» из *n*-метил-, *n*-трет-бутил-, *n*-фенил-, *n*-метокси- и *n*-карбометоксифенолов и формальдегида. При помощи слегка модифицированного метода фирмы Petrolite Патрик и Иган [43] сконденсировали с формальдегидом те же пять фенолов и также

присоединяли всем полученным продуктам структуру циклических тетрамеров [44]. Однако последующие работы Гютше и сотр. [23, 45, 46] показали, что ни в одной из этих реакций циклический тетramer не является основным продуктом, а в большинстве случаев он присутствует в столь малых количествах, что его невозможно выделить*. Метод получения фенолоформальдегидных смол фирмы Petrolite [47] аналогичен по технологии промышленному способу получения поверхностью-активных веществ и заключается в кипячении в течение нескольких часов в растворе ксилола *n*-замещенного фенола, параформальдегида и катализитических количеств 50%-ного гидроксида натрия (в модификации Патрика — Игана вместо гидроксида натрия используется трет-бутилат калия, а вместо ксилола — тетралин). Из охлажденной реакционной смеси выпадает большое количество нерастворимого продукта, который, как установлено на примере реакции *n*-трет-бутилфенола, почти полностью представляет собой циклический октамер. Таким образом, из *n*-трет-бутилфенола с выходом 60—70% можно получить кристаллический *n*-трет-бутилкаликс[8]арен (*8*, R=трет-бутил), что делает его легкодоступным циклическим олигомером.

В процессе последующего исследования конденсации *n*-трет-бутилфенола с формальдегидом было обнаружено [23], что если в оригинальном процессе фирмы Petrolite вместо катализитического использовать стехиометрическое количество основания, то образуется главным образом циклический гексамер, *n*-трет-бутилкаликс[6]арен (*6*, R=трет-бутил). Чистый кристаллический продукт можно получить с выходом 70—75%, т. е. это еще один легкодоступный циклический олигомер. По иронии судьбы, из всех циклических олигомеров с четным числом членов с минимальным выходом получается именно циклический тетрамер. Используя модифицированный Корнфортом метод Цинке, заключающийся в замене на последней стадии льняного масла на даутерм (эвтектическая смесь дифенила и дифенилового эфира), удается получить *n*-трет-бу-

* Гютше и сотр. в последнее время удалось получить в условиях основного катализа в качестве главного продукта циклический тетрамер из *n*-трет-бутилфенола и формальдегида. *n*-трет-Бутилфенол смешивают с небольшим избытком 37%-ного раствора формальдегида и 0,045 экв. NaOH, нагревают 1,5—2,0 ч при 120—125 °C с насадкой Дина — Старка для отделения воды. Полученный продукт суспендируют в дифенилоксиде и кипятят 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения раствор обрабатывают этилацетатом, продукт выпадает в осадок. Получают *n*-трет-бутилкаликс[4]арен с выходом более 50% [т. пл. 342—344 °C (бензол)]. Авторами изучалось также влияние на выход продукта количества NaOH, времени реакции, а также природы основания. В качестве катализаторов использовались LiOH, KOH, RbOH и CsOH [Gutsche D., Iqbel M., Stewart D., J. Org. Chem., 51, 742 (1986)]. — Прим. перев.

тилкалике[4]арен с выходом, неконтролируемо меняющимся почти от нуля до 45%. Значительные усилия были затрачены на детальное изучение этой реакции, но к каким-либо определенным выводам пока не пришли. Одной из решающих стадий в методе Цинке-Корнфорта является именно последняя, на которой твердый смолообразный продукт измельчают и нагревают (например, в льняном масле или даутерме). Относительно этой стадии Цинке [19] писал, что «мы считаем, что нам удалось выделить указанные циклизованные соединения путем нагревания резолов, которые были сконденсированы до стадии эфиров и которые не были отмыты от щелочи». Эксперименты, проведенные в нашей лаборатории, показали, что при промывке кислотой тонкоизмельченной смолы основание полностью удалить не удается (содержание натрия в промытой кислотой смоле составляет 1,3%). Не содержащую основания смолу можно получить только растворением ее в органическом растворителе, промывкой растворителя кислотой и водой с последующим выпариванием растворителя. При нагревании не содержащего основания продукта в даутерме циклические олигомеры не образуются, но при прибавлении небольшого количества основания (оптимальным количеством может быть 0,15 экв. в расчете на исходный фенол [48]) с выходом 25—35% получается циклический тетramer [48, 49].

Каликсарены с нечетным числом арильных фрагментов в заметном количестве синтезировать труднее, чем с четным. Применив модификацию Патрика — Игана метода фирмы Petrolite и изменив последовательность нагревания (6 ч при 55°C, затем 6 ч при 150°C), Нинагава и Мацуда [26] получили смесь, из которой они выделили 23% циклического тетрамера, 5% циклического пентамера и 11% циклического октамера. По методу фирмы Petrolite, заменив растворитель на диоксан и нагревая в течение 30 ч, Накамото и Ишида [27] получили смесь, содержащую циклические гексамер, гептамер и октамер, из которой им удалось выделить гептамер с выходом 6%.

Общий механизм образования циклических олигомеров мало изучен, хотя механизм начальных стадий последовательности представляется довольно ясным. Первой химической стадией является реакция формальдегида (получаемого в методе фирмы Petrolite деполимеризацией параформальдегида) с фенолом с образованием в результате катализируемой основанием реакции 2-гидроксиметил- и 2,6-бис(гидроксиметил)фенолов, как это показано на рис. 3. Подобные соединения, полученные действием водного раствора формальдегида на щелочной раствор фенола при комнатной температуре, были охарактеризованы много лет назад [50]. Последующая конденсация гидроксиметилфенолов и исходного фенола дает линейные ди-

меры, тримеры, тетрамеры и т. д., возможно, через образование промежуточных хинонметидов, реагирующих с фенолят-ионами по реакции Михаэлиса, как это показано на рис. 4. Установлено также, что конденсация гидроксиметилфенолов с получением олигомеров идет в относительно мягких условиях. Наличие хинонметидных интермедиатов предполагалось еще в 1912 г. [51], и данная гипотеза была развита далее Хюцшем [52], Эйлером [53] и др. Однако, поскольку для образования хинонметидов из таких соединений, как *o*-(метоксиметил)фенол, требуется довольно высокие температуры (500 — 600 °C)

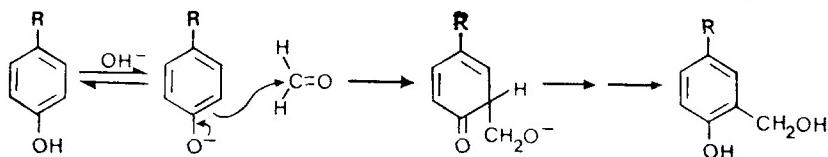


Рис. 3. Катализируемое основаниями гидроксиметилирование фенолов.

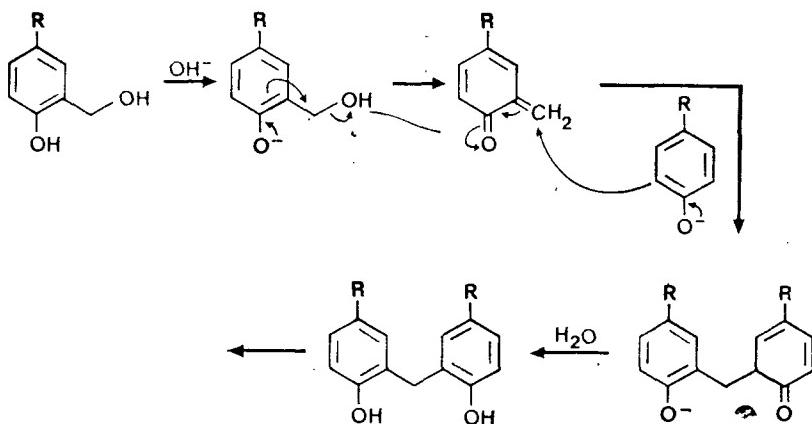


Рис. 4. Катализируемое основаниями образование линейных олигомеров из фенолов и формальдегида.

[54], высказывались сомнения о достоверности данного предположения [55]. В то же время известно, что окси-перегруппировка Коупа идет гораздо легче с анионами, чем с соответствующими нейтральными соединениями [56], так что превращение 2-гидроксиметилфенолятов в *o*-хинонметиды в действительности проходит в основных условиях, преобладающих в рассматриваемой реакции. В условиях конденсации по Цинке—Корнфорту и по методу фирмы Petrolite может также идти межмолекулярная дегидратация 2-гидроксиметилфенолов с образованием дibenзиловых эфиров, как это показано на рис. 5. Например, из 10a образуется эфир 11 [57], а из 12 ($R=CH_3$ и $R=$ тетр-бутил) просто при нагревании получаются полимерные эфиры [58, 59]. Таким образом, смеси, из которых образуются

каликсарены, содержат линейные олигомеры различной длины с CH_2 - и CH_2OCH_2 -фрагментами в качестве o,o' -мостиков.

Реакции, происходящие на конечной стадии синтеза и приводящие к образованию циклических олигомеров, пока неизвестны. Очевидно, что в процессе превращения в циклические олигомеры линейные олигомеры отщепляют воду и формальдегид [60], но непосредственные предшественники циклических олигомеров не установлены. Тот факт, что циклические олигомеры с четным числом членов образуются предпочтительно в ряду *n*-*трет*-бутильных заместителей, позволяет предположить наличие общего предшественника, такого, как 10*a* или 10*b*, который в результате димеризации, тримеризации и тетрамеризации может образовывать 4, 6 и 8 (*R*=*трет*-бутил). Однако наличие в реакционной смеси циклического пентамера и циклического гептамера ставит под сомнение это предположение.

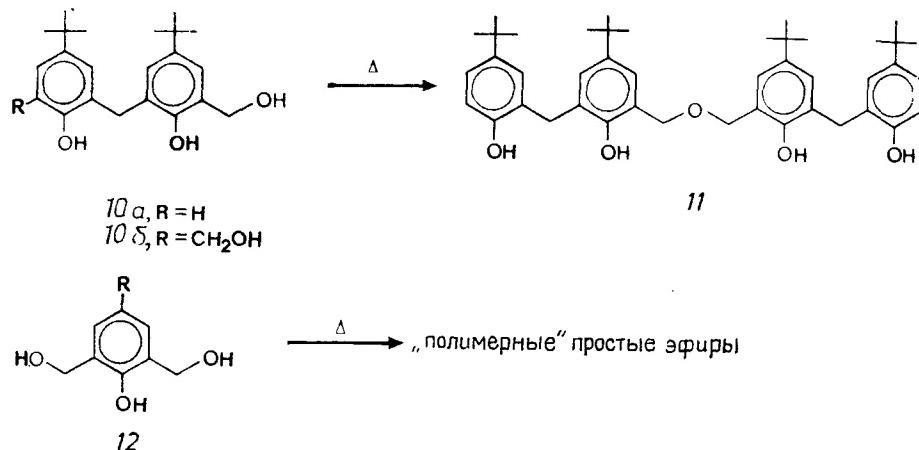
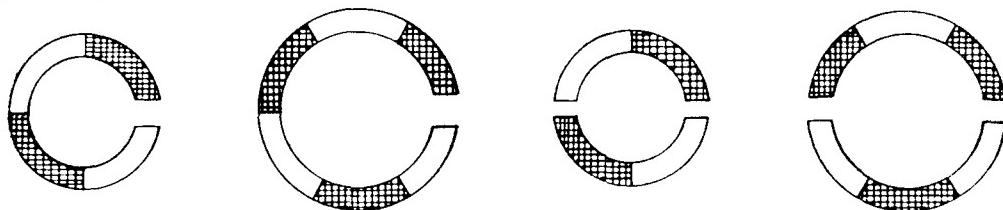


Рис. 5. Образование дibenзиловых эфиров 2-гидроксиметилфенолов.

Неясна также природа движущих сил, способствующих протеканию циклизации с высоким выходом, особенно в случае циклических гексамеров и октамеров. Не получено ответа на вопрос, почему циклические олигомеры большого размера образуются легче, чем циклический тетramer, синтезу которого должны сильно благоприятствовать энтропийные факторы. Предложенная нами в настоящее время гипотеза привлекает для объяснения этого факта влияние внутримолекулярной водородной связи и матричный эффект катиона. В циклическом тетрамере имеется сильная внутримолекулярная водородная связь, на что указывает независимость от концентрации полосы поглощения валентных колебаний OH-группы при 3160 см^{-1} в ИК-спектре (см. разд. 4.4). Изучение пространственных молекулярных КПК-моделей показывает, что в циклическом тет-

рамере все четыре OH-группы располагаются очень близко (в конформации «конус»; см. разд. 5.1). В этой связи удивительным представляется тот факт, что ИК-спектры гораздо более гибких циклических гексамера и октамера с валентными колебаниями OH-группы при 3150 и 3230 см⁻¹ соответственно подобны спектрам тетрамеров и указывают на наличие и в этих системах сильной внутримолекулярной водородной связи. Еще более поразительным является то, что валентные колебания OH-группы линейных тетрамера, пентамера и гексамера находятся при 3200 см⁻¹, что также указывает на сильную внутримолекулярную водородную связь [61]. В линейных олигомерах водородная связь может быть или межмолекулярной, что приводит к образованию псевдоциклических ансамблей, которые мы назвали «гемикаликсаренами», или внутримолекулярной, приводящей к образованию псевдоциклических ансамблей, которые мы назвали «псевдокаликсаренами» [62] (рис. 6). Образование псевдокаликсаренов может являться



псевдокаликс[4]арен псевдокаликс[6]арен гемикаликс[4]арен гемикаликс[6]арен

Рис. 6. Гемикаликсарены и псевдокаликсарены.

основным фактором, определяющим ход процесса циклизации.

Сообщалось [23], что выход циклического гексамера, главного продукта при использовании стехиометрического количества основания, несколько выше для RbOH по сравнению с CsOH, KOH или NaOH. LiOH неэффективен как катализатор. Это позволило предположить, что в процессе циклизации определенную роль может играть матричный эффект. Изэтт и сотр. [63] показали, что каликсарены действительно проявляют свойства ионофоров (см. разд. 7.3) по отношению к NaOH, KOH, RbOH, CsOH, но не к LiOH. Однако роль катиона в процессе циклизации детально пока не ясна.

Весьма важное для установления механизма наблюдение относится к взаимопревращаемости циклических олигомеров. Хотя в предыдущих работах утверждалось, что в условиях реакции они не переходят друг в друга [23], недавно было показано [49], что при нагревании смеси *n*-трет-бутилкаликс[8]арена и *n*-трет-бутилкаликс[6]арена в кипящем дифениловом эфире в присутствии небольшого количества трет-бутилата калия с выходом 20—35% образуется *n*-трет-бутилкаликс[4]арен.

3.1.2. Конденсация резорцинов с альдегидами при кислотном катализе

В результате катализируемой кислотой реакции *n*-замещенных фенолов с формальдегидом образуется смесь линейных олигомеров, которая в определенных условиях может содержать продукты, включающие 25 или более мономерных фрагментов [64]. Присутствие в этих смесях циклических олигомеров не установлено [65]. В то же время давно известно, что резорцин реагирует с альдегидами (отличными от формальдегида) с образованием продуктов четко определенного состава. В 1883 г. Михаэль [66] выделил два продукта катализируемой кислотой реакции резорцина с бензальдегидом и одному из них приписал строение циклического димера. В 1940 г. Нидерль и Фогель [67] предложили для этого продукта тетрамерную структуру, т. е. структуру каликс[4]арена, содержащего восемь гидроксильных групп с внешней стороны цикла [12], как показано на рис. 7 (13 , $R' = H$). Указанная структура была под-

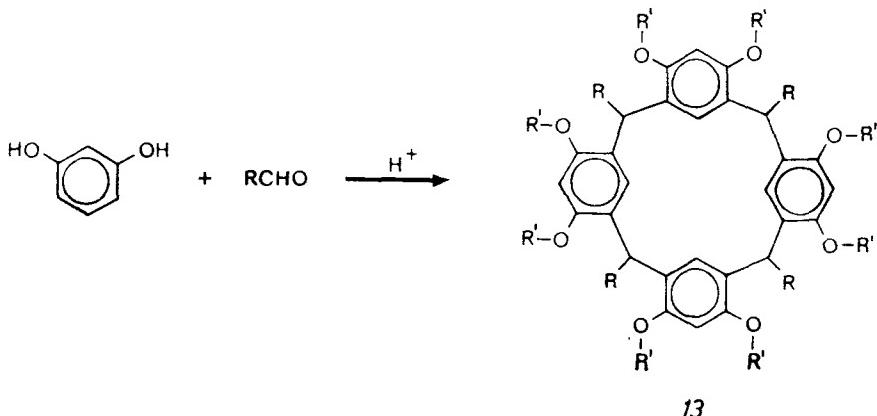


Рис. 7. Одностадийный синтез октагидроксикаликс[4]аренов.

тверждена масс-спектроскопией октаметилового эфира данного соединения (13 , $R = R' = \text{CH}_3$), выполненной Эрдтманом и сотр. [68], и окончательно доказана данными рентгеноструктурного анализа [69, 70].

Механизм этой реакции подробно изучен Хёгбергом [12, 71, 72]. Процесс, катализируемый кислотой, в отличие от олигомеризации при основном катализе включает электрофильное ароматическое замещение карбокатионом, как показано на рис. 8. Хотя при реакции резорцина с формальдегидом циклические олигомеры не образуются, при использовании других альдегидов, таких, как ацетальдегид и бензальдегид, с прекрасным выходом получается циклический тетramer 13 . Вследствие высокой реакционной способности формальдегида при взаимодействии с ним образуются продукты замещения не

только в положение 2-, но также в 4- и 6-положениях, что приводит к получению сшитых полимеров. Другие альдегиды, более объемистые, чем формальдегид, не реагируют по стерически затрудненному 2-положению. Продукт 13 содержит в основном два из четырех возможных диастереомеров, а именно *цис,цис,цис* и *цис,транс,цис* (см. разд. 5.1); по-видимому, к образованию конечного продукта приводят несвязывающие взаимодействия в предшественниках. Хёгберг показал, что в реакции резорцина с бензальдегидом *цис,транс,цис*-изомер является интермедиатом. Он превращается в менее растворимый *цис,цис,цис*-изомер, который выделяется из раствора. Воспользовавшись этим обстоятельством, удается получить *цис,цис,цис*-изомер с выходом более 80% [72]. В случае реакции 2-метил-

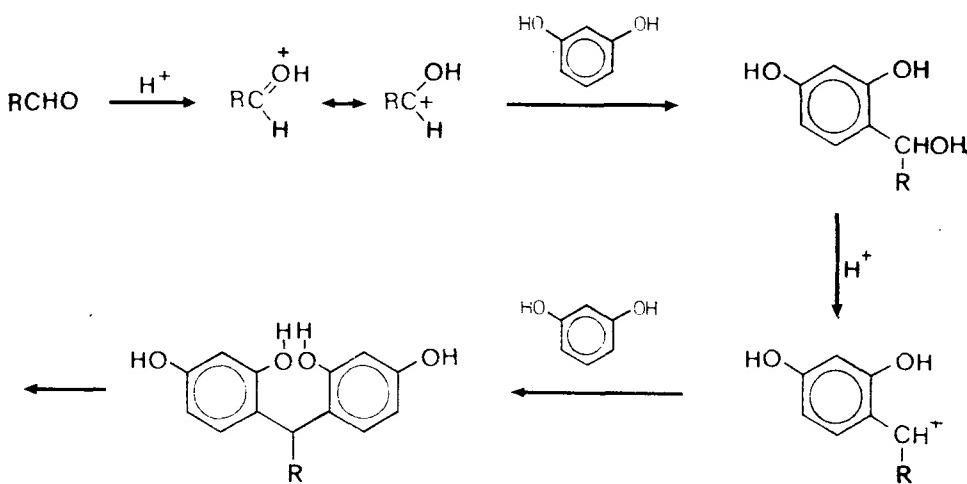
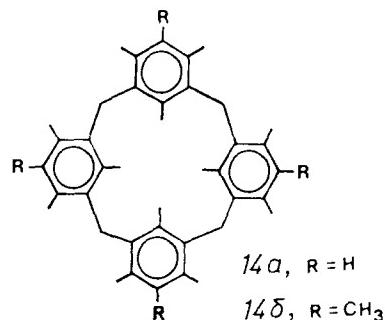


Рис. 8. Катализируемое кислотой образование резорцин-альдегидных олигомеров.

резорцина с бензальдегидом [12] именно *цис,транс,цис*-изомер менее растворим и может быть получен с высоким выходом. В этих случаях олигомеризация обратима [73], и движущей силой образования только одного изомера, а может быть, и самой циклизации является малая растворимость получаемого продукта. Не известно, играет ли внутримолекулярная водородная связь в ациклическом предшественнике в данной реакции ту же роль, что и в катализируемой основаниями конденсации *n*-замещенных фенолов с формальдегидом. В ИК-спектре изомеров соединения 13 [71] валентные колебания расположены в очень широком интервале (3700—2500 см⁻¹), что не позволяет сделать каких-либо определенных выводов по этому вопросу, а данные по ИК-спектрам соответствующих линейных олигомеров отсутствуют.

3.1.3. Конденсация алкилбензолов с формальдегидом при кислотном катализе

Конденсацией мезитилены и 1,2,3,5-тетраметилбензола с формальдегидом в присутствии уксусной кислоты были получены каликс[4]арены *14a* и *14b* [74]. Каликсарен *14a* был также синтезирован из хлорометилмезитиленов по реакции Фриделя — Крафтса [75].



3.1.4. Конденсация гетероциклических соединений с альдегидами при кислотном катализе

При конденсации фуранов, тиофенов и пирролов с альдегидами и кетонами образуются соединения, которые, хотя формально и не относятся к каликсаренам, тем не менее по структуре близко напоминают каликс[4]арены. Как показано на рис. 9, фуран вступает в катализируемую кислотой конден-

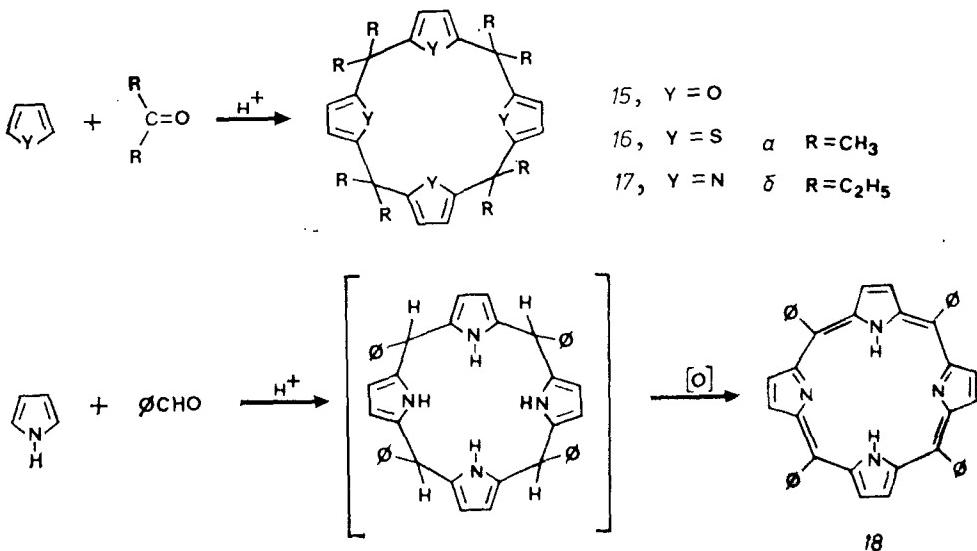


Рис. 9. Катализируемое кислотой образование циклических тетрамеров фурана, тиофена и пиррола с альдегидами и кетонами.

сацию с альдегидами и кетонами с образованием 15 [76—79]. Некоторую почву для предположений о наличии в данной реакции матричного эффекта дало увеличение выхода 15a от 20 до 40% в присутствии перхлората лития [77]. Однако недавние опыты показали [78], что высокий выход связан не с ионом металла, а с кислотностью реакционной массы. При проведении аналогичной кислотной конденсации тиофена и пиррола с ацетоном образуются 16 [80] и 17 [81]. Бензальдегид также конденсируется с пирролом [82], но образующееся в начальный момент соединение отщепляет шесть атомов водорода с образованием плоского тетрафенилпорфирина [18].

3.2. Прочие конденсации с участием формальдегида

Формальдегид обладает чрезвычайно высокой реакционной способностью и конденсируется с самыми разнообразными соединениями, как это частично было показано выше. К числу других соединений, конденсирующихся с формальдегидом с образованием макроциклов, относятся вератрол (образуется циклотривератрилен [83]), гликолурил (образуется кукурбитурил [84]), 2,5-диметилтиофен (образуется циклический тример [85]), 2-арилимидал (образуются циклические тример и тетрамер [86]) и N-метилиндол (образуется циклический тример [87]).

3.3. Постадийный синтез каликсаренов

3.3.1. Синтез Хейса — Хантера — Каммерера

На основании утверждения Цинке о том, что в результате конденсации *n*-замещенных фенолов с формальдегидом ему удалось выделить циклические тетрамеры, Хейс и Хантер [9] в 1956 г. попытались получить дополнительное доказательство образования подобных структур при помощи метода, названного ими «рациональным синтезом». В качестве исходного соединения они взяли *n*-крезол, защищили одно из *ортоположений* бромированием и затем последовательно присоединяли метиленовые (гидроксиметилированием под действием оснований) и арильные группы (арилированием при кислотном катализе). Полученный таким образом линейный *o*-бромо-*o'*-гидроксиметилтетрамер (19) был затем дебромирован и циклизован с получением 20, как показано на схеме 1. Хотя о сравнении продуктов, полученных Цинке, Хейсом и Хантером не сообщалось, тем не менее данный синтез рассматривался всеми как неявное доказательство тетрамерной структуры, предложенной Цинке [88]. Недавно Каммерер и сотр. [20, 21, 89—94]

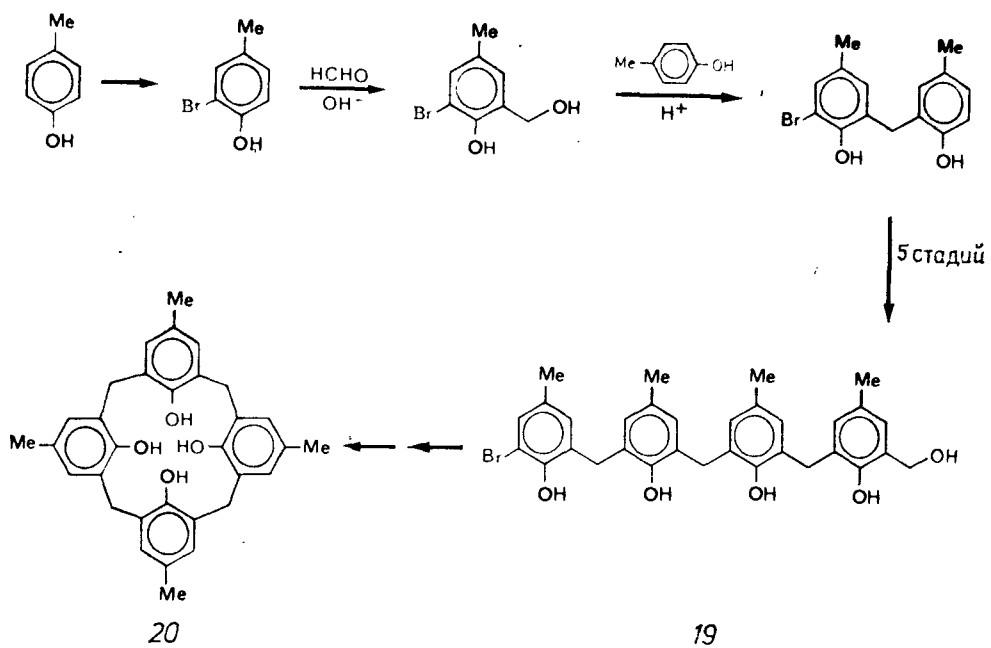


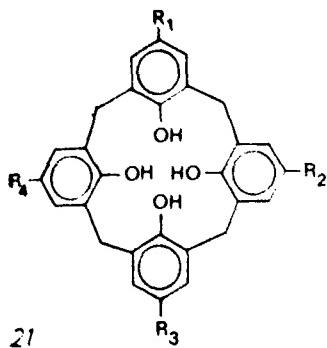
Схема 1. Синтез *n*-металкаликс[4]арена в 10 стадий (метод Хейса и Хантера).

усовершенствовали синтез Хейса и Хантера и расширили границы его применения, продемонстрировав его возможности получением ряда метил- и *трет*-бутилзамещенных каликсаренов, включая циклические тетрамеры, пентамеры, гексамеры и гептамеры, показанные на рис. 10.

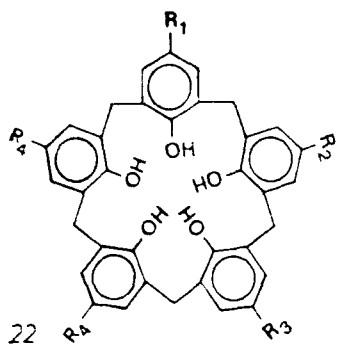
Ступенчатый синтез Хейса — Хантера имеет ряд недостатков: он продолжителен, и целевой продукт получается с весьма скромным общим выходом. Например, выход *n*-третбутилкаликс[4]арена из *n*-трет-бутилфенола составляет около 11% [23], а *n*-фенилкаликс[4]арена из *n*-фенилфенола — всего лишь 0,5% [95]. В последнем случае, как показано на схеме 2, реакция циклизации осложняется образованием трех соединений: целевого продукта 26 и, как предполагается, двух изомерных соединений 27 и 28, являющихся результатом циклизации по другим реакционным центрам конечного *n*-фенилфенильного остатка. Таким образом, получить в этом синтезе *n*-фенилкаликс[4]арен, соединение особенно интересное с точки зрения образования молекулярных комплексов, весьма затруднительно.

3.3.2. Синтез Бёмера — Чхима — Каммерера

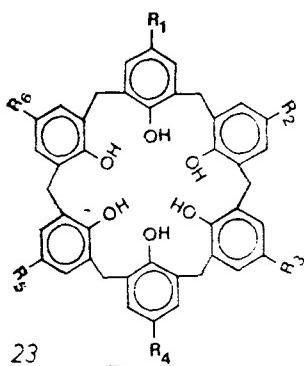
С учетом недостатков синтеза Хейса — Хантера, Бёмер, Чхим и Каммерер [96] разработали более краткий метод, сохраняющий гибкость постадийного синтеза. Он заключается в



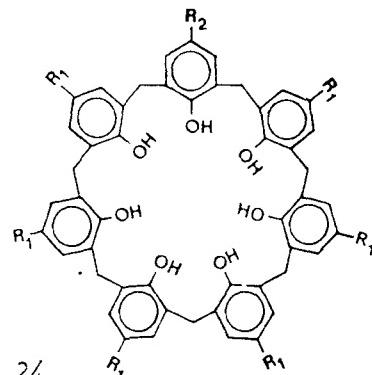
	<i>a</i>	<i>δ</i>	<i>θ</i>	<i>з</i>	<i>δ</i>	<i>e</i>	<i>ж</i>
R ₁	H	Me	Me	Me	Me	Me	трет-Ви
R ₂	H	Me	Me	Me	трет-Ви	трет-Ви	трет-Ви
R ₃	Me	Me	Me	трет-Ви	Me	трет-Ви	трет-Ви
R ₄	Me	Me	трет-Ви	трет-Ви	трет-Ви	трет-Ви	трет-Ви
R ₅							
R ₆							
Литература	[90]	[20]	[89]	[89,90]	[89]	[21,89]	[21,89,90]



	<i>a</i>	<i>δ</i>	<i>θ</i>
R ₁	Me	трет-Ви	трет-Ви
R ₂	Me	Me	трет-Ви
R ₃	Me	Me	трет-Ви
R ₄	Me	Me	Me
R ₅			
R ₆			
Литература	[21,93]	[93]	[93]



	<i>a</i>	<i>δ</i>	<i>θ</i>
R ₁	Me	трет-Ви	трет-Ви
R ₂	Me	Me	Me
R ₃	Me	Me	Me
R ₄	Me	Me	трет-Ви
R ₅	Me	Me	Me
R ₆	Me	Me	Me
Литература	[92]	[92]	[92]



	<i>R₁</i>	<i>R₂</i>
R ₁	Me	
R ₂	трет-Ви	
R ₃		
R ₄		
R ₅		
R ₆		
Литература	[91]	

Рис. 10. Каликсарены, синтезированные Каммерером и сотр. по многостадийному методу Хейса и Хантера.

конденсации линейного тримера 29 с 2,6-бисгалогенометилфенолом(30), как показано на схеме 3. Хотя данный метод и краток, он дает низкие выходы на стадии циклизации, колеблющиеся от 10—20% в наилучших случаях до 2—7% в синтезе самых интересных соединений, содержащих в качестве радикалов R смесь алкил- и нитрогрупп и атомов брома.

3.3.3. Синтез Мошфеха, Хакимелахи и др.

Как часть широкой программы, направленной на синтез фтороглюцидов, Мошфех, Хакимелахи и сотр. [97—99] синтезировали ряд *n*-галогенокаликс[4]аренов с помощью метода,

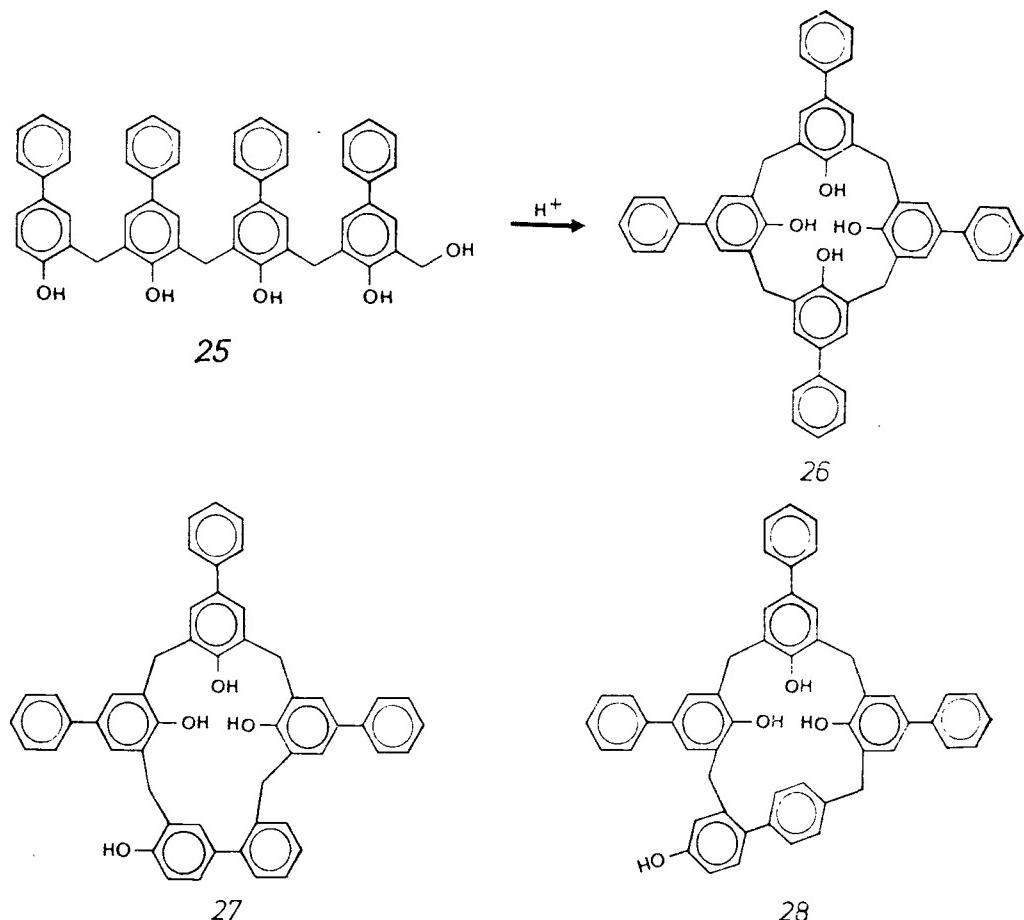


Схема 2. Постстадийный синтез *n*-фенилкаликс[4]арена по методу Хейса и Хантера.

аналогичного методу Бёмера и сотрудников. При использовании в качестве исходных веществ димера 32 и бис(гидроксиметил)димера 33 (схема 4) с выходом 65% был получен каликсарен 34 (см., однако, [124]); при этом одновременно с выходом 10% получается диоксасоединение 35. Сообщалось также, что в результате конденсации димера 32 ($X=Cl$) с 4-галогено-2,6-бис(гидроксиметил)фенолом (36) с выходом 69—90% образуются *n*-галогенокаликс[3]арены (37). Поразительная разница в выходах каликс[4]аренов по методам Бёмера — Чхима — Каммерера и Мошфеха, Хакимелахи и др. указывает на необходимость тщательного исследования истинных возможностей данного общего подхода. Учитывая также, что исследование молекулярных моделей каликс[3]аренов показывает, что стерическое напряжение в их молекулах существенно сильнее, чем

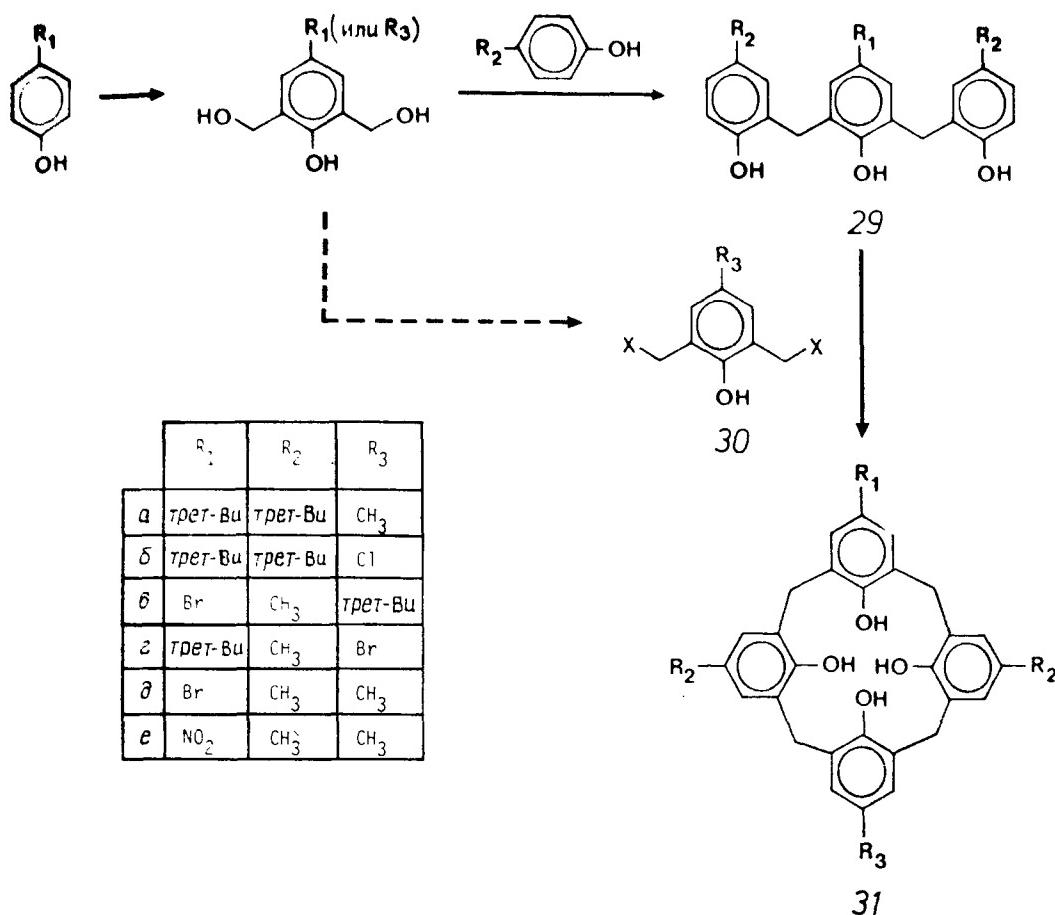
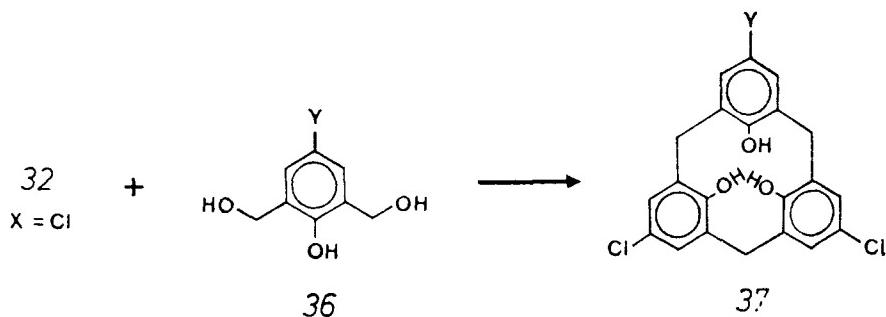


Схема 3. Постадийный синтез каликс[4]арена без побочных продуктов по методу Бёмера, Чхима и Каммерера,



В высших гомологах, следует провести дополнительные исследования для установления данной структуры.

3.3.4. Синтез Ноу и Гютше

Другой метод синтеза, приводящий к образованию лишь одного продукта, был разработан Ноу и Гютше [100]. Этот метод аналогично синтезу Хейса — Хантера позволяет получать каликсарены с различными функциональными группами с вы-

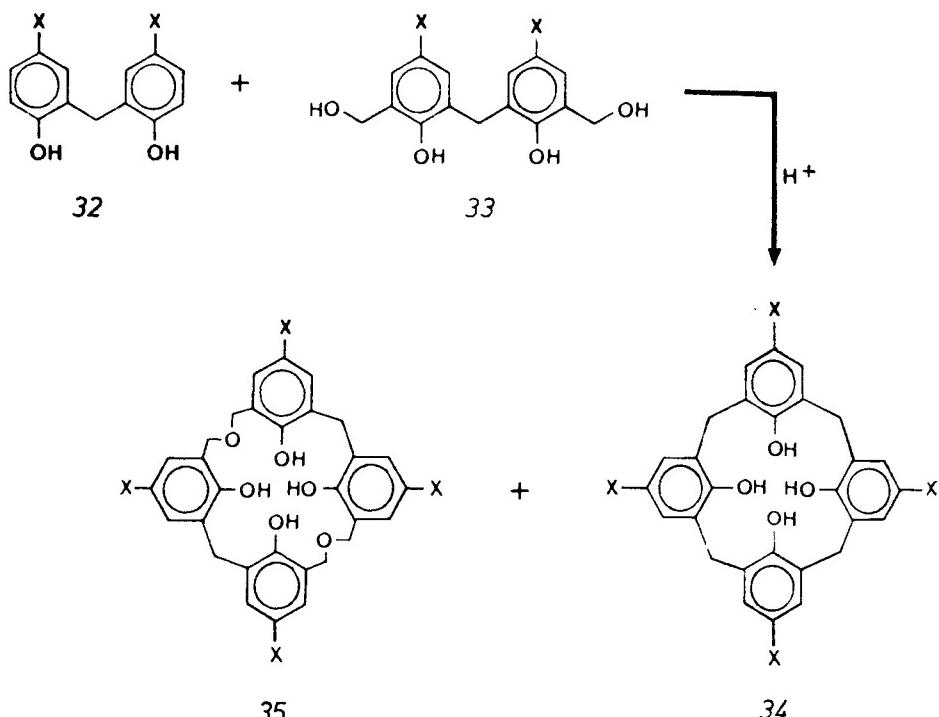


Схема 4. Постстадийный синтез каликс[4]аренов без побочных продуктов (метод Мошфеха, Хакимелахи и др.).

ходом, достаточным для проведения катализитических исследований. Продукт получают в четыре стадии, как показано на схеме 5. На первой стадии в тщательно контролируемых условиях *n*-замещенный фенол (например, *n*-фенилфенол) конденсируют с формальдегидом с получением бис(гидроксиметил)димера 38. Димер конденсируют с 2 молями *n*-замещенного фенола (например, *n*-трет-бутилфенола) с образованием линейного тетрамера 39 (*R*=трет-бутил). Тетрамер моногидроксиметилируют, получают 40 (*R*=трет-бутил) и затем циклизируют в каликс [4]арен (*R*=трет-бутил). Хотя общий выход составляет около 10%, тем не менее используются дешевые исходные вещества, а выделение и очистка целевого продукта осуществляются простыми прямыми методами. Если удастся усовершенствовать стадию селективного гидроксиметилирования, то данный способ превзойдет одностадийный синтез Цинке не только по разнообразию получаемых продуктов, но и по выходу.

3.4. Оксакаликсарены

Метод синтеза каликсаренов фирмы Petrolite приводит также к образованию дигомооксакаликс[4]аренов, представленных трет-бутильным производным 9. Данные тонкослойной хроматографии и ПМР-спектроскопии показывают, что в сме-

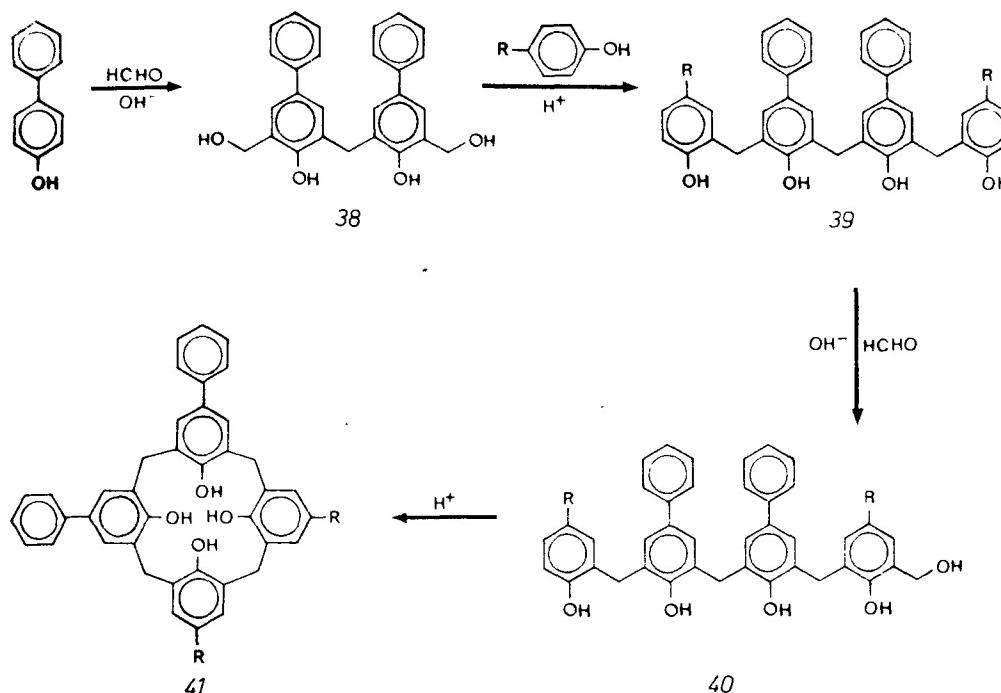


Схема 5. Постадийный синтез каликс[4]аренов без побочных продуктов (метод Но и Гютше).

си, полученной конденсацией *n*-трет-бутилфенола и параформальдегида, содержатся значительные количества 9, но из этой смеси его трудно выделить в чистом виде [23, 24, 28]. Соединение 9 гораздо легче получить термической дегидратацией бис(гидроксиметил)тетрамера 46, который в свою очередь легко синтезировать способом, показанным на схеме 5, с последующим бисгидроксиметилированием (см. схему 6). При помощи термической дегидратации можно получить и другие оксакаликсарены. Например, как показано на рис. 6, из 2,6-бис(гидроксиметил)фенолов (42) образуются гексагомотриоксакаликс[3]арены (43) [28, 62, 101], из бис(гидроксиметил)димеров 44 a — тетрагомодиоксакаликс[4]арены (45 a) [62, 97, 102], а из бис(гидроксиметил)димеров 44 b — октагомотетраоксакаликс[4]арены (45 b) [103]. Легкость с которой протекает подобная дегидратация, объяснялась [62] действием меж- и внутримолекулярных водородных связей, под влиянием которых реакционные системы перед циклизацией группируются в циклические ансамбли (см. рис. 6).

3.5. Простые и сложные эфиры каликсаренов

Этерификацией фенольных гидроксильных групп каликсаренов можно легко получить их простые и сложные эфиры. Синтезированы ацетаты многих каликсаренов (самые первые —

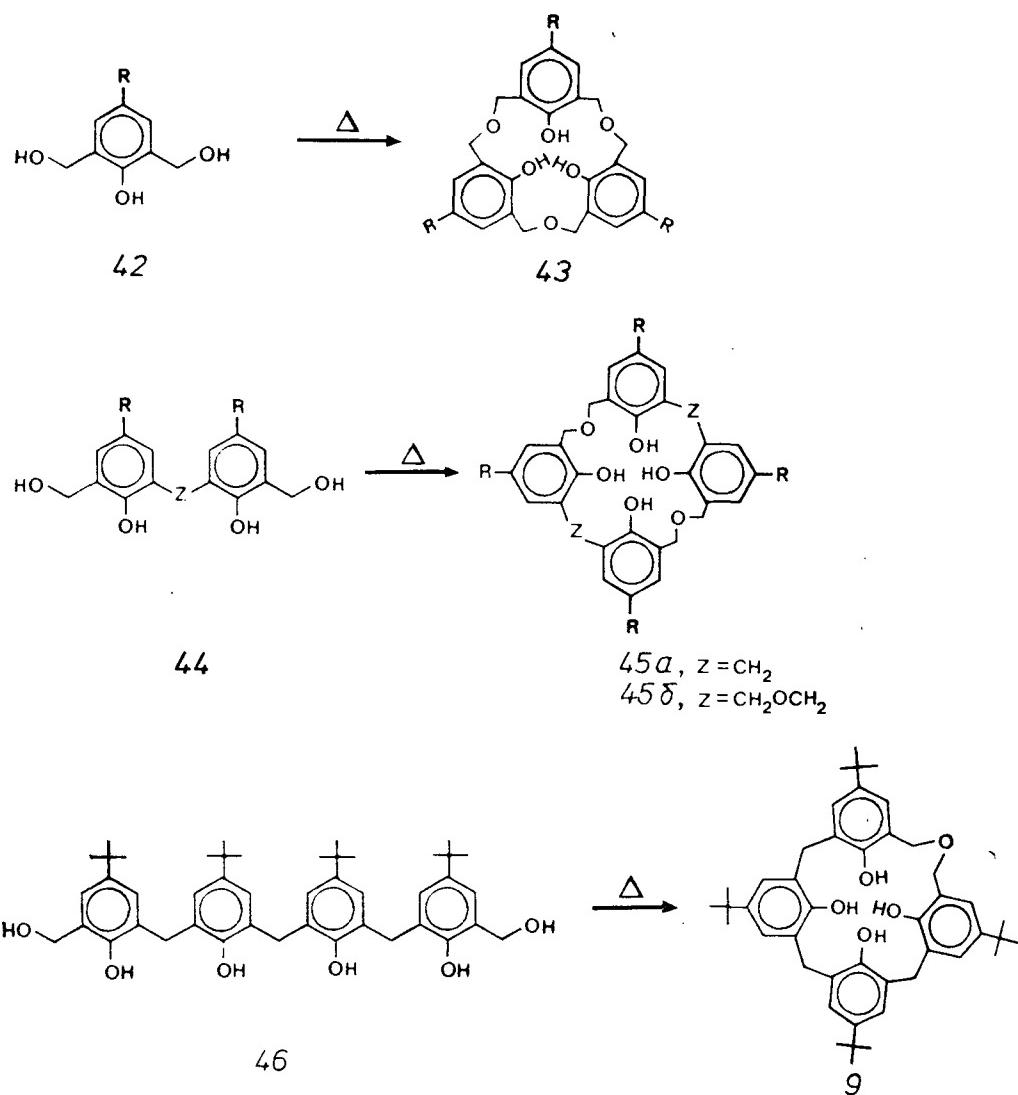


Схема 6. Синтез оксакаликсаренов при помощи внутри- и межмолекулярной дегидратации.

еще Цинке и Циглером [15, 16]). Обычно, но как правило ацетаты плавятся ниже, чем исходные каликсарены, и более растворимы в органических растворителях. Данным увеличением растворимости можно воспользоваться для очистки каликсаренов, полученных одностадийными методами. Например, продукт, полученный из *n*-фенилфенола, не удается очистить кристаллизацией, фракционной экстракцией или колоночной хроматографией. Превращение реакционной массы в смесь ацетатов позволяет получить легче поддающийся обработке материал, из которого при помощи фреш-хроматографии [104] были выделены чистые соединения [46]. Исходные каликсарен-

ны можно получить, удаляя эфирные группы обработкой раствором этилендиамина в диметилформамиде [105]. При использовании избытка ацетилирующего агента обычно получается полностью ацетилированный продукт. Однако сообщалось о неполном ацетилировании каликсаренов. Например, из *n*-трет-бутилкаликс[4]арена было получено два ацетата, не являющихся конформационными изомерами (см. разд. 5.2) [23]. Соединению с т. пл. 383—386 °C была приписана структура тетраацетата [106, 107], а соединение с т. пл. 247—250 °C — структура триацетата [107]. Хотя ацетаты — наиболее распространенные сложные эфиры каликсаренов, легко получить и другие эфиры, такие, как бензоаты и *n*-толуолсульфонаты [48, 65]. Сообщалось о получении моно- и дикамфорсульфониловых эфиров *n*-трет-бутилкаликс[8]арена и было замечено влияние хирального камфорсульфонильного остатка на оптический круговой дихроизм этих соединений [25].

Удобный метод получения полностью алкилированных простых эфиров каликсаренов заключается в обработке раствора каликсарена в смеси тетрагидрофурана с диметилформамидом алкилгалогенидом в присутствии гидрида натрия. Таким способом с высокими выходами были получены метиловые, этиловые, аллиловые и бензиловые эфиры [107]. Действием тозилата алкилирующего агента в присутствии *трет*-бутилата калия синтезированы разнообразные эфиры типа $(CH_2CH_2O)_nR$ [106, 108]. В иных условиях удалось выделить неполностью алкилированные каликсарены. Например, при обработке *n*-трет-бутилкаликс[4]арена диметилсульфатом в диметилформамиде в присутствии смеси BaO—Ba(OH)₂ образуется trimетиловый эфир [107], а при обработке бензилтозилатом — дibenзиловый эфир [107]. Обработка эфирным раствором диазометана дает продукт, ПМР-спектр которого согласуется со структурой диметилового эфира, но проведенный профессором Стэнли из Вашингтонского университета рентгеноструктурный анализ указывает на структуру монометилового эфира. Для объяснения этих результатов было высказано предположение, что данный продукт в действительности представляет собой смесь, основным компонентом которой является диметиловый эфир, но выбранный для рентгеноструктурного анализа монокристалл оказался монометиловым эфиром.

Нагреванием раствора *n*-трет-бутилкаликс[8]арена в пиридине с 2,4-динитрохлоробензолом были получены 2,4-динитрофениловые эфиры этого каликсарена [25]. В зависимости от соотношения каликсарена и арилирующего агента продукт содержит один, два или шесть 2,4-динитрофенильных остатков. Хотя при избытке арилирующего агента октазамещенное соединение не образуется, оставшиеся незамещенными гидрок-



Рис. 11. *n*-Фенилкаликс[4]арен (*a*) и ваза-кратер (*b*).

сильные группы можно ацетилировать обработкой ацетилхлоридом. Исторический интерес представляет то, что именно эти эксперименты дали одно из первых указаний на то, что продукты, первоначально считавшиеся циклическими тетрамерами, в действительности представляют собой циклические октамеры.

Другое интересное производное каликсаренов, имеющее и практическую ценность, — это триметилсилиловый эфир. Используя стандартные триметилсилилирующие агенты, такие, как гексаметилдисилазан и триметилхлоросилан, можно получить гекса(триметилсилил)каликс[6]арены и окта(триметилсилил)каликс[8]арены [23]. Однако в этих условиях не образуются тетра(триметилсилиловые) эфиры каликс[4]аренов. Для их получения необходим очень реакционноспособный N,O-бис(триметилсилил)ацетамид [109].

Как указывалось выше, образование сложных и простых эфиров каликсаренов может осложниться неполной этерификацией, а также тем, что в случае каликс[4]аренов имеет место конформационная «фиксация». Последствия этого явления обсуждаются в разд. 5.2.

4. Физические и спектральные свойства каликсаренов

4.1. Форма каликсаренов

Обнаружено, что циклический тетramer по своей форме напоминает греческую вазу, известную как ваза-кратер (Calix

Crater) (рис. 11), поэтому мы выбрали название «каликсарены» [3, 4]. Если каликсарены принимают форму, определяемую как конформация «конус» (см. разд. 5.1), то в них имеются полости, размер которых при увеличении числа арильных фрагментов в макроцикле становится все больше, как показано на рис. 12. Являются ли формы этих полостей постоянными во времени, зависит от гибкости каликсаренов (см. разд. 5.2); существование «открытой» конформации зависит от внутримолекулярных водородных связей. Существуют, например, доказательства того (см. разд. 5.1), что в неполярных растворителях каликс[6]арены и каликс[8]арены могут находиться в трансаннулярно «сжатых» (pinched) конформациях, как показано на рис. 13. Методами рентгеноструктурного анализа установлено, что в твердом состоянии каликс[4]арены существуют в конформации «конус» [29, 30], каликс[5]арены — также в конформации «конус» [31, 32], а производные каликс[6]аренов и каликс[8]аренов — в конформации «альтернат»*, а не «конус» [33, 34].

4.2. Температуры плавления каликсаренов

Для каликсаренов характерны необычно высокие температуры плавления, которые почти всегда заметно выше, чем у их ациклических аналогов. За исключением *n*-галогенокаликс[4]аренов и *n*-галогенокаликс[3]аренов, о синтезе которых сообщили Мошфех, Хакимелахи и сотр. [97, 99, 124], температуры плавления всех полученных до настоящего времени каликсаренов превышают 250 °C, иногда весьма значительно. Например, *n*-трет-бутилкаликс[4]арен плавится при 344—346 °C, *n*-трет-бутилкаликс[6]арен — при 380—381 °C, *n*-трет-бутилкаликс[8]арен — при 411—412 °C, *n*-фенилкаликс[4]арен — при 407—409 °C, а *n*-фенилкаликс[8]арен имеет температуру плавления выше 450 °C. При переводе каликсаренов в их производные, такие, как простые и сложные эфиры, температуры плавления часто снижаются. Например, тетраметиловый эфир *n*-трет-бутилкаликс[4]арена плавится при 226—228 °C, а тетрабензиловый эфир этого же каликсарена — при 230—231 °C. Однако тетраацетат данного каликсарена плавится при температуре 383—386 °C, а его тетра(триметилсилиловый) эфир — при 410—412 °C. В противоположность этому ациклические олигомеры плавятся при значительно более низкой температуре (табл. 1).

* "Альтернат" от англ. "alternate" — "чередующийся". — Прим. перев.

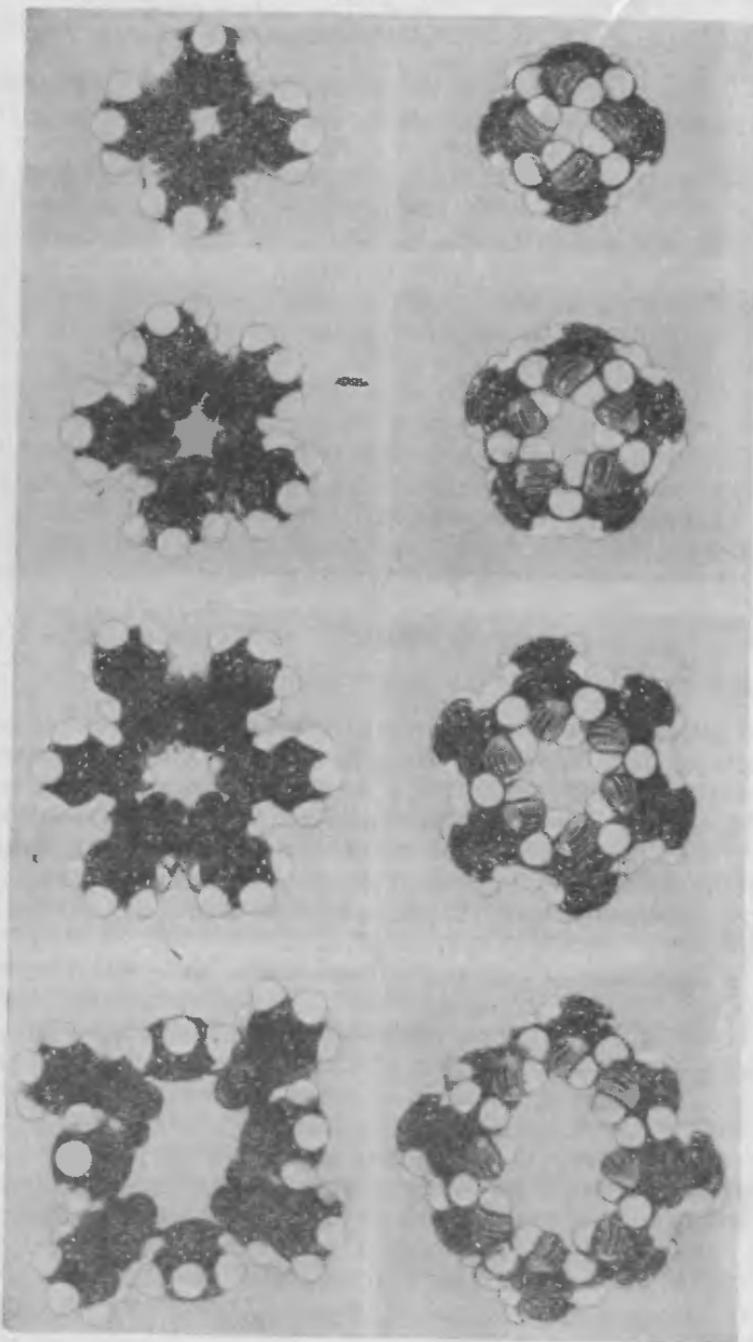


Рис. 12. Молекулярные модели *n*-фенилкаликсаренов. Для того чтобы более наглядно показать соотношение полостей, выбран *n*-фенильный, а не *n*-трет-бутильный заместитель.

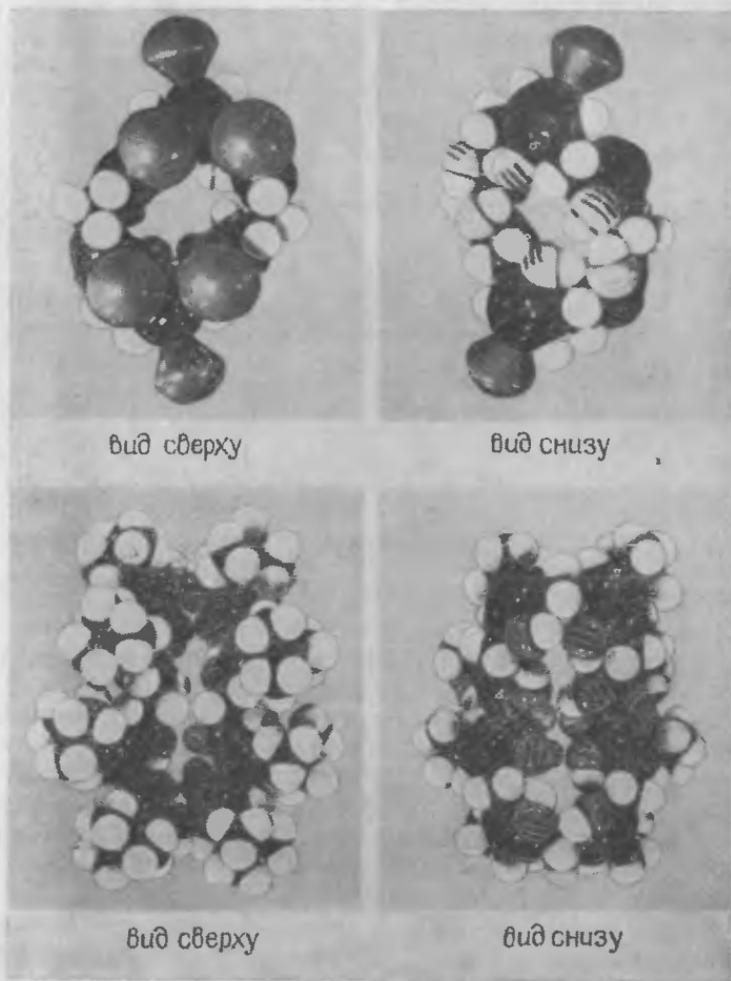
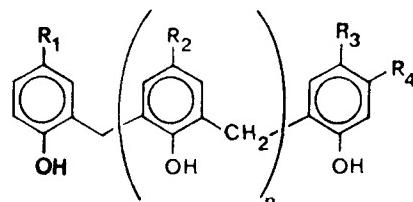


Рис. 13. ρ -R-Каликс[6]арен (верхний ряд) и ρ -R-каликс[8]арен (нижний ряд) в «сжатой» конформации.

4.3. Растворимость каликсаренов

Второй характерной особенностью каликсаренов является их низкая растворимость в органических растворителях. Это не позволило Цинке определить криоскопическим методом молекулярные веса синтезированных им циклических олигомеров, а также часто осложняет очистку и идентификацию этих соединений. Однако растворимость большинства каликсаренов в CHCl_3 достаточна для определения молекулярного веса осмо-

Таблица 1. Температуры плавления линейных олигомеров фенолов и формальдегида



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Т. пл., °C	Литература
Ме	Ме	Ме	Ме	2	192	89
трет-Ви	трет-Ви	трет-Ви	Ме	2	173	89
Ме	Ме	Ме	Ме	3	126	93
Ме	Ме	Ме	Н	4	141	92
Ме	Ме	трет-Ви	Н	4	201	92
Ме	Ме	трет-Ви	Н	5	210	91

метрическим методом (возможно использовать столь малые концентрации, как 0,2 г/л [110a]), а в CDCl_3 и пердейтерированном пиридине — для ЯМР-спектроскопии. В табл. 2 приведены растворимости *n*-трет-бутилкаликсаренов с четным числом членов, незамещенного каликс[4]арена и тетраацетата *n*-трет-бутилкаликс[4]арена в ряде растворителей. Как и следовало ожидать, природа заместителя в *пара*-положении значительно влияет на растворимость каликсаренов. Среди каликсаренов с неполярными заместителями наиболее растворимыми являются *n*-аллилкаликсарены, а минимальной растворимостью обладают *n*-фенил- и *n*-адамантилкаликсарены. Каликс[4]арен, замещенный в *пара*-положении 2-гидроксиэтильной группой, обладает значительной растворимостью в более полярных соединениях, таких, как диметилсульфоксид. Перевод каликсаренов в простые и сложные эфиры обычно повышает их растворимость в неполярных средах. Например, октаметиловый эфир *n*-фенилкаликс[8]арена в отличие от исходного соединения умеренно растворим в CHCl_3 .

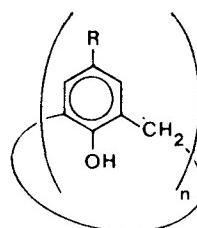
4.4. ИК-спектры каликсаренов

В ИК-спектрах каликсаренов присутствуют не зависящие от концентрации полосы валентных колебаний OH-группы в области 3200 cm^{-1} , что указывает на сильную внутримолекулярную водородную связь (табл. 3). Однако это не связано с

Таблица 2. Растворимость каликсаренов в различных растворителях^a

Растворитель	<i>n</i> -трет-Бутил-каликс[4]арен		<i>n</i> -трет-Бутил-каликс[6]арен		<i>n</i> -трет-Бутил-каликс[8]арен		Каликс[4]арен		Тетрацетил- <i>n</i> -трет-бутил-каликс[4]арен	
	холодный	горячий	холодный	горячий	холодный	горячий	холодный	горячий	холодный	горячий
Циклогексан	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Гептан	—	±	++	++	++	—	—	±	—	—
Бензол	±	++	++	++	++	—	±	++	++	++
Толуол	±	++	++	++	++	—	±	++	++	++
Ксиолы	—	—	++	++	++	—	±	++	++	++
CH_2Cl_2	±	—	±	—	—	—	—	++	++	++
CHCl_3	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
CCl_4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Диэтиловый эфир	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—
Тетрагидрофуран	±	—	—	—	—	—	—	++	++	++
Диглиг	—	—	++	++	—	—	—	++	++	++
Диоксан	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
Дифениловый эфир	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—
MeOH , EtOH , PrOH ,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BuOH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ацетон	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
Ацетонитрил	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
Пиридин	—	—	++	++	++	—	—	++	++	++
Гриэтиламин	±	—	±	—	—	—	—	—	—	—
Нитрометан	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Нитробеизол	—	—	+	—	+	—	—	—	+	+
Диметилсульфоксид	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—
Диметилформамид	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Этилацетат	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сероуглерод	±	—	+++	++	++	—	—	—	—	—
Уксусная кислота	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Трифтороуксусная кислота	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Серная кислота	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+

^a — нерастворим; ± очень плохо растворим; + мало растворим; ++ умеренно растворим; +++ хорошо растворим.

Таблица 3. Характеристика ИК-спектров каликсаренов^a

n	ν_{OH} , см^{-1}	ν «отпечатков пальцев», см^{-1}										
		1290	1180— —1250	990	910	870	830	800	780	750	730	700
4	3130—3180	—	3 полосы	—	w	w	m	—	m	—	w	w
5	3280											
6	3150—3160	m	3 полосы	w	m	m	—	m	—	s	sh	—
7	3155											
8	3230	m	2 полосы	w	w	w	—	—	w	—	—	w

^a m — средняя, w — слабая, s — сильная, sh — плечо.

ковалентной циклической структурой каликсаренов, поскольку, как указывалось выше (см. разд. 3.1 и рис. 6), в ИК-спектрах линейных олигомеров валентные колебания OH-группы находятся в той же самой области. Области «отпечатков пальцев» в ИК-спектрах каликсаренов очень похожи, но при тщательном исследовании удается обнаружить различия, которые можно использовать для определения размера макроцикла [111]. Так, циклический тетramer характеризуется полосой поглощения средней интенсивности в области 830 см^{-1} , циклический гексамер — поглощением при 750 и 800 см^{-1} , а в спектре циклического октамера эти три полосы поглощения отсутствуют. В ИК-спектрах алкилированных эфиров этих каликсаренов имеются присущая только циклическим тетрамерам полоса поглощения при 850 см^{-1} и характерная только для циклических гексамеров полоса поглощения при 810 см^{-1} ; в спектрах циклических октамеров эти полосы отсутствуют.

4.5. УФ-спектры каликсаренов

Каммерер и Хаппель [89] сравнили УФ-спектры некоторых каликс[4]аренов и соответствующих линейных олигомеров и не обнаружили больших различий. Оба класса соединений имеют

максимумы поглощения при 280 и 288 нм с примерно одинаковыми коэффициентами экстинкции. Как показывают данные, приведенные в табл. 4, с увеличением размера цикла положе-

Таблица 4. Характеристики УФ-спектров каликсаренов

Группы R	n	$\varepsilon_{\text{макс}}, \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$		Растворитель	Литература
		280±1 нм	288±1 нм		
Все Me	4	10 500	8 300	Диоксан	89
Все <i>трет</i> -Vi	4	9 800	7 700	CHCl ₃	110 б
Me и <i>трет</i> -Vi	5	14 030	14 380	Диоксан	93
Все <i>трет</i> -Vi	6	15 500	17 040	CHCl ₃	110 б
Me и <i>трет</i> -Vi	6	17 210	17 600	Диоксан	92
Все <i>трет</i> -Vi	7	18 200	20 900	CHCl ₃	110 б
Me и <i>трет</i> -Vi	7	19 800	20 900	Диоксан	91
Все <i>трет</i> -Vi	8	23 100	32 000	CHCl ₃	110 б

ние максимума поглощения не меняется, хотя молярные коэффициенты экстинкции возрастают. Для полосы поглощения при 280 нм молярный коэффициент экстинкции, рассчитанный на один арильный цикл, остается постоянным, а для полосы поглощения при 288 нм возрастает с увеличением размера цикла (например, 2075—2225 при n=4; 4000 при n=8). Наиболее значительным изменением в спектрах при увеличении размера цикла является изменение соотношения интенсивностей полос поглощения при 280 и 288 нм. Для циклического тетрамера интенсивность полосы поглощения при 280 нм превышает интенсивность полосы при 288 нм (в соотношении примерно 1,3 : 1), а для циклического октамера картина противоположная (соотношение интенсивностей 0,75 : 1). В случае циклических пентамера, гексамиера и гептамиера обе полосы имеют приблизительно одинаковую интенсивность.

4.6. ЯМР-спектры каликсаренов

Среди всех спектральных методов именно ЯМР-спектроскопия лучше всего указывает на макроциклическую природу каликсаренов. Например, в ПМР-спектре *n*-*трет*-бутилкаликсаренов имеется синглет, соответствующий ароматическим протонам, синглет протонов *трет*-бутильной группы и сигналы метиленовых протонов, положение которых зависит от температуры (рассматриваемые более подробно в разд. 5.1). На рис. 14

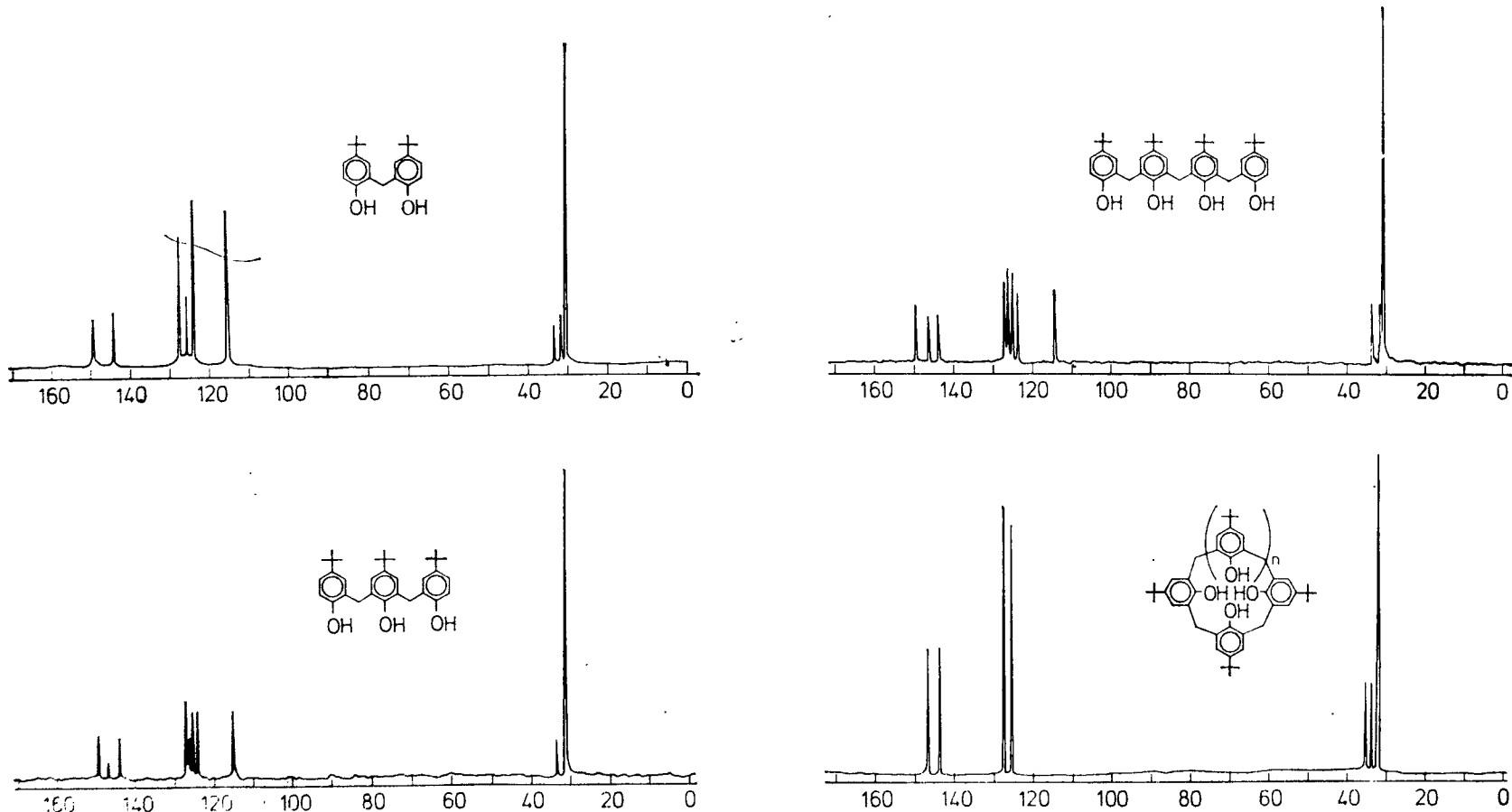


Рис. 14. ^{13}C -ЯМР-спектры линейных и циклических олигомеров, полученных конденсацией *n*-*трет*-бутилфенола с формальдегидом.

приведены ^{13}C -ЯМР-спектры трех линейных олигомеров на основе *n*-трет-бутила, а также циклического олигомера, демонстрирующие увеличение сложности спектра при увеличении длины линейного олигомера и его резкое упрощение при циклизации. Вследствие симметрии в спектре циклических олигомеров имеются только четыре сигнала арильных групп, один сигнал метиленовой группы и два сигнала трет-бутильной группы.

4.7. Масс-спектры каликсаренов

Масс-спектры позволяют определить молекулярный вес каликсаренов по сигналу молекулярного иона, но полученная при их помощи информация должна использоваться с осторожностью. Например, в масс-спектре *n*-трет-бутилкаликс[8]арена имеется относительно интенсивный сигнал при m/e 648, который, как кажется, соответствует циклическому тетрамеру. В течение ряда лет мы рассматривали это как доказательство того, что основным продуктом, образующимся по методу фирмы Petrolite, несомненно, является циклический тетрамер. Однако смущало постоянное присутствие слабых сигналов при m/e , больших 648. При масс-спектрометрическом анализе полностью метилсилинированного образца предполагаемого циклического тетрамера был обнаружен сильный сигнал при m/e 1872, соответствующий циклическому октамеру. В масс-спектре этого соединения имелся второй сильный сигнал при m/e 936, соответствующий или тетрамеру, полученному при распаде октамера, или дикатиону октамера. Подобным образом можно также объяснить наличие сигнала при m/e 648 в спектре самого каликсарена. Масс-спектроскопическое исследование каликсаренов, полученных из *n*-крезола и *n*-метоксифенола [43], также обнаружило молекулярные веса, соответствующие циклическому тетрамеру, но являющиеся, по всей вероятности, результатом распада соединений с гораздо большим молекулярным весом.

Каммерер и сотр. [20, 21, 89, 91—93] получили масс-спектры почти всех синтезированных ими *n*-алкилкаликсаренов, включая каликс[7]арен 24 с молекулярным ионом при m/e 883. Каммерер [94] сообщил, что масс-спектры циклических олигомеров обладают определенными характерными отличиями от масс-спектров линейных аналогов, а именно: циклические олигомеры в основном отщепляют метильные или трет-бутильные группы с сохранением циклической структуры, а линейные олигомеры распадаются главным образом на фенольные фрагменты. Однако было замечено, что самый интенсивный сигнал в масс-спектре каликс[5]арена 22а находится при m/e 480, что соответствует отщеплению одного из арильных остатков [21].

а в масс-спектрах самих циклических тетрамеров также имеются сигналы, соответствующие отщеплению одного, двух и трех арильных остатков.

5. Стереохимия каликсаренов

5.1. Конформационно подвижные каликсарены

Возможность конформационной изомерии в ряду каликс[4]аренов, предсказанная Мегсоном [112] и Оттом и Цинке [113], была продемонстрирована Корнфортом и сотр. [10], указавшими на возможность существования четырех дискретных форм, изображенных на рис. 15. Эти формы определены нами [107] как конформации «конус», «частичный конус», «1,2-альтернат» и «1,3-альтернат». То, что эти формы легко превращаются друг в друга, было впервые показано Каммерером и

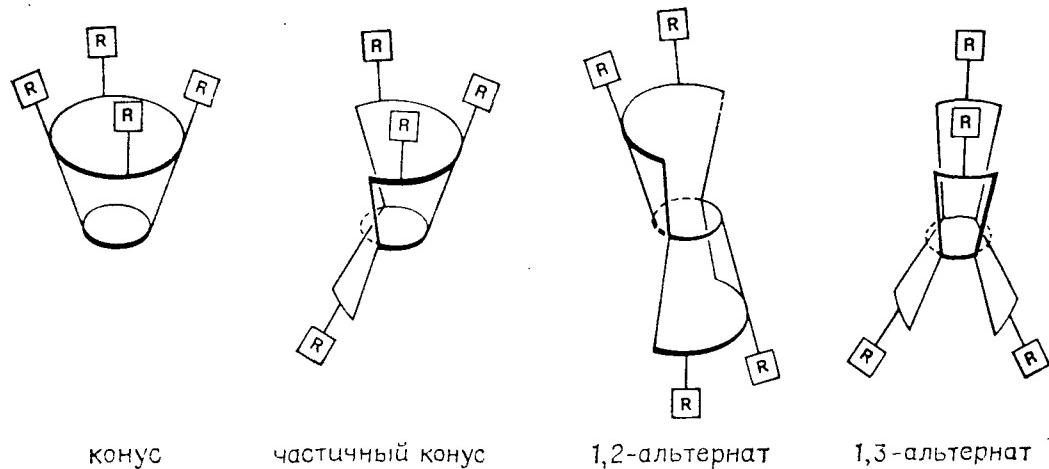


Рис. 15. Конформации каликс[4]аренов.

сотр. [20, 21], которые изучили ПМР-спектры *n*-алкилкаликс[4]аренов, полученных ступенчатым синтезом (см. схему 1). Наблюдая сигнал метиленовых протонов AgCH_2Ag -группы каликсаренов, они обнаружили, что выше комнатной температуры он представляет собой четко выраженный синглет, распадающийся при понижении температуры на пару дублетов. Это можно объяснить тем, что скорость взаимного перехода конформаций друг в друга при высокой температуре выше времени развертки спектра и снижается с температурой. Исходя из температуры слияния пиков 45°C , скорость взаимного превращения конформеров найдена равной 100 с^{-1} . Аналогичное исследование было выполнено Манчем [22] в 1977 г. с использованием каликсарена, полученного по методу фирмы

Petrolite [47] из *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола. Полученные результаты практически идентичны данным Каммерера [20, 21] и рассматривались как совершение однозначное доказательство (в сочетании с данными масс-спектроскопии, приведенными в разд. 4.7) циклической тетрамерной структуры соединения Маича. Казалось невероятным, чтобы для довольно жесткого каликс[4]арена, а также гораздо большего и, предположительно, значительно более гибкого каликс[8]арена зависимости ПМР-спектров от температуры будут одинаковыми. Однако именно это и наблюдается. В 1981 г. Гютше и Байер [114] показали, что ПМР-спектры образцов *n*-трет-бутилкаликс[4]арена и *n*-трет-бутилкаликс[8]арена в CDCl_3 и $\text{C}_6\text{D}_5\text{Br}$ совершение идентичны, что показано на рис. 16. Однако опре-

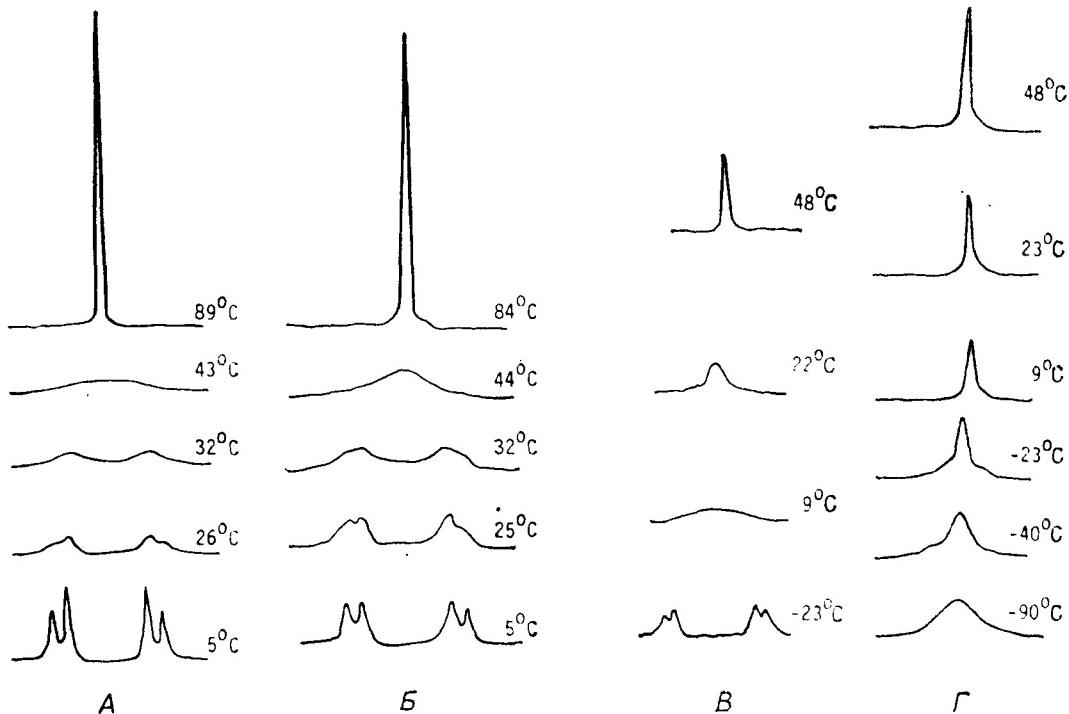


Рис. 16. ПМР-спектры *n*-трет-бутилкаликс[4]арена и *n*-трет-бутилкаликс[8]арена в CDCl_3 и пердейтерированном пиридине при различных температурах.

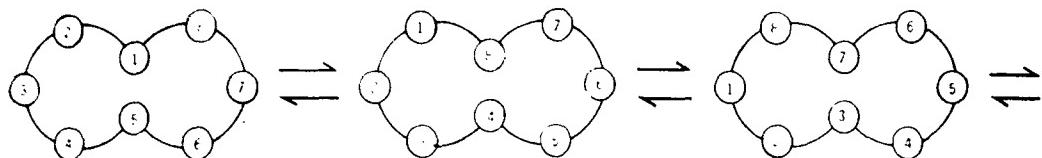
A — *n*-трет-бутилкаликс[4]арен в CDCl_3 ; *B* — *n*-трет-бутилкаликс[8]арен в CDCl_3 ; *C* — *n*-трет-бутилкаликс[4]арен в пердейтерированном пиридине; *D* — *n*-трет-бутилкаликс[8]арен в пердейтерированном пиридине.

деленное различие наблюдается в растворе пердейтерированного пиридина: в то время как при температуре 15°C сигнал каликс[4]арена распадается на два дублета, сигнал каликс[8]арена остается синглетом до температуры -90°C . Подобие ПМР-спектров этих соединений в неполярных растворителях CDCl_3 и $\text{C}_6\text{D}_5\text{Br}$ объясняется образованием в циклическом октамере внутримолекулярной водородной связи, перево-

Таблица 5. Свободные энергии активации конформационного перехода каликсаренов

Скорость инверсии как функция	Число пара-заместителей	Размер цикла	Растворитель	$\Delta G \neq$, ккал/моль	Температура, °C	Литература
Размера цикла	4 <i>трет</i> -Bu	4	CDCl ₃	15,3	52	114
	5 Me	5	CDCl ₃	12,1		93
	6 <i>трет</i> -Bu	6	CDCl ₃	13,0	8	116
	1 <i>трет</i> -Bu, 6 Me	7	CDCl ₃	12,25		91
	8 <i>трет</i> -Bu	8	CDCl ₃	15,3	53	114
Растворителя	4 <i>трет</i> -Bu	4	C ₆ D ₅ Br	15,2	44	114
	4 <i>трет</i> -Bu	4	C ₅ D ₅ N	13,4	15	114
	4 H	4	CDCl ₃	14,6	36	116
	4 H	4	(CD ₃) ₂ CO	13,3	-5	116
	4 H	4	CD ₃ CN	13,3	0	116
	4 H	4	(CD ₃) ₂ SO		20	116
	4 C ₆ H ₅	4	CDCl ₃	15,4	44	116
	4 C ₆ H ₅	4	C ₆ D ₅ Br	14,8	36	116
	4 C ₆ H ₅	4	(CD ₃) ₂ CO	13,9	8	116
	4 C ₆ H ₅	4	C ₅ D ₅ N	12,4	-2	116
Заместителей	8 <i>трет</i> -Bu	8	C ₆ D ₅ Br	15,2	43	114
	8 <i>трет</i> -Bu	8	C ₅ D ₅ N	9	<-90	114
	4 H	4	CDCl ₃	14,6	36	116
	3 Me, 1 <i>трет</i> -Bu	4	CDCl ₃	15,9		21
	1 Me, 3 <i>трет</i> -Bu	4	CDCl ₃	15,4		93
	4 <i>изо</i> -Pr	4	CDCl ₃	14,8	33	116
	4 <i>трет</i> -Bu	4	CDCl ₃	15,2	44	114
	4 <i>трет</i> -C ₅ H ₁₁	4	CDCl ₃	14,5	27	116
	4 CH ₂ CH=CH ₂	4	CDCl ₃	15,0	37	116
	4 <i>трет</i> -C ₈ H ₁₇	4	CDCl ₃	14,7	30	116

дающей его в «сжатую» конформацию (см. рис. 13), внешне напоминающую два «склеенных» вместе тетрамера. Это обуславливает сходное поведение циклических октамера и тетрамера. Данный тип водородной связи, характерный для циклодекстринов, Зангер [115] назвал «циркулярным» и предположил, что циркулярность придает таким системам особую устойчивость. За счет трансаннулярного сжатия циклический октамер может принять конформацию с двумя связанными водородной связью круговыми фрагментами, в каждом из которых содержатся четыре OH-группы [114]. Непосредственным следствием этого является факт существования псевдовращения, приводящего к эквивалентности CH₂-групп со скоростью, превосходящей скорость развертки ПМР-спектра при температуре его записи, т. е.



На основе изучения ПМР-спектров каликс[6]аренов было высказано предположение, что аналогично каликс[8]аренам в неполярных растворителях они существуют в «сжатой» конформации (см. рис. 13). В результате трансаннулярного сжатия образуются два круговых фрагмента, в каждом из которых содержатся три OH-группы, связанные внутримолекулярной водородной связью. В результате система принимает конформацию, в которой арильные группы в 1,4-положениях выступают наружу в виде пары крыльев, перпендикулярных коллинеарным арильным группам в положениях 2, 3, 5 и 6, образуя канал, в котором могут разместиться другие молекулы.

Изучены ПМР-спектры ряда каликсаренов с различным размером цикла и заместителями в *пара*-положении и определены свободные энергии активации взаимопревращения конформеров, приведенные в табл. 5*.

5.2. Конформационно жесткие каликсарены

Крам определил «кавитанд» как *синтетическое* соединение, которое содержит «жесткую полость» [117], достаточно большую для размещения ионов или других молекул [118]. Каликс[4]арены являются синтетическими соединениями, способными захватывать другие молекулы, но вследствие конформа-

* В двух работах Гютше и Бауэра методом ПМР-спектроскопии изучены свойства каликс[4]аренов, каликс[6]аренов и каликс[8]аренов, оксакаликсаренов, их простых и сложных эфиров. Определены конформации каликсаренов и энергии активации конформационных переходов [Gutsche D., Bauer L., J. Am. Chem. Soc., 107, 6052, 6059 (1985)]. — Прим. перев.

ционной подвижности в них отсутствуют жесткие полости. Для того чтобы превратить эти соединения в кавитанды, необходимо «закрепить» их в конформациях «конус» или «частичный конус». Один из способов достижения этого состоит в замене протонов гидроксильных групп более объемистыми фрагментами. При переходе из одной конформации в другую арильная группа вращается вокруг оси С-2/С-6, причем направление вращения таково, что гидроксильная группа проходит через центр макроцикла. Исследование молекулярных КПК-моделей показывает, что, в то время как OH-группы не затрудняют этот процесс, более объемистые группы могут сделать его практически невозможным. Унгаро с сотр. [106] и Гютше с сотр. [107] подробно изучили процесс «фиксации» конформаций подобным способом.

Каждый из конформеров каликс[4]аренов (см. рис. 15) обладает индивидуальным ПМР-спектром [107], что позволяет легко установить структуру конформационно «закрепленных» производных каликс[4]аренов. При ацетилировании 47 образуется тетраацетат (*50e*), который, как показали ПМР-спектры, зафиксирован в конформации «1,3-альтернат» [107]. Это неудивительно, поскольку уже было установлено, что октагидроксикиаликс[4]арены (*13*) фиксируются в «1,3-альтернатоподобной» конформации [69, 70, 72]. Однако оказывается, что в ряду производных тетрагидроксикиаликс[4]аренов (см. 47—49) конформация «1,3-альтернат» является довольно редкой, а преобладают конформации «конус» и «частичный конус». Например, из 48 образуется тетраацетат (*51e*), зафиксированный в конформации «частичный конус», что было подтверждено рентгеноструктурным анализом [119]. При метилировании и этилировании 47 и 48 и аллилировании 47 образуются соответствующие простые эфиры *50a*, *50b*, *50v*, *51a* и *51b* (рис. 17) в конформации «частичный конус» [107]. До некоторой степени удивительно, что тетраметиловые эфиры *50a* и *51a* обладают большей конформационной подвижностью, чем предсказывали молекулярные КПК-модели. При комнатной температуре в ПМР-спектре этих соединений имеется широкий сигнал метиленовых протонов, аналогично исходным каликсаренам. Данный сигнал при повышенных температурах распадается на простые, а при пониженных — на более сложные, соответствующие конформации «частичный конус». Это прекрасно иллюстрирует тот факт, что твердые молекулярные модели преувеличивают барьеры, существующие между конформациями.

При переводе 48 в тетрааллиловый (*51v*), бензиловый (*51g*) или триметилсилиловый (*51d*) эфиры, 47 — в тетрабензилловый (*50g*) или тетратозиловый (*50j*) эфиры, а 49 — в триметилсилиловый (*52d*) или тетратозиловый (*52j*) эфиры полученные

продукты имеют конформацию «конус». Лишь в некоторых случаях при получении функциональных производных образуются смеси конформеров, как, например, при ацетилировании 41 ($R = \text{трет-бутил}$), когда образуются «1,3-альтернат» и два конформера «частичный конус». Только триметилсилильное производное 41 находится в конформации «конус».

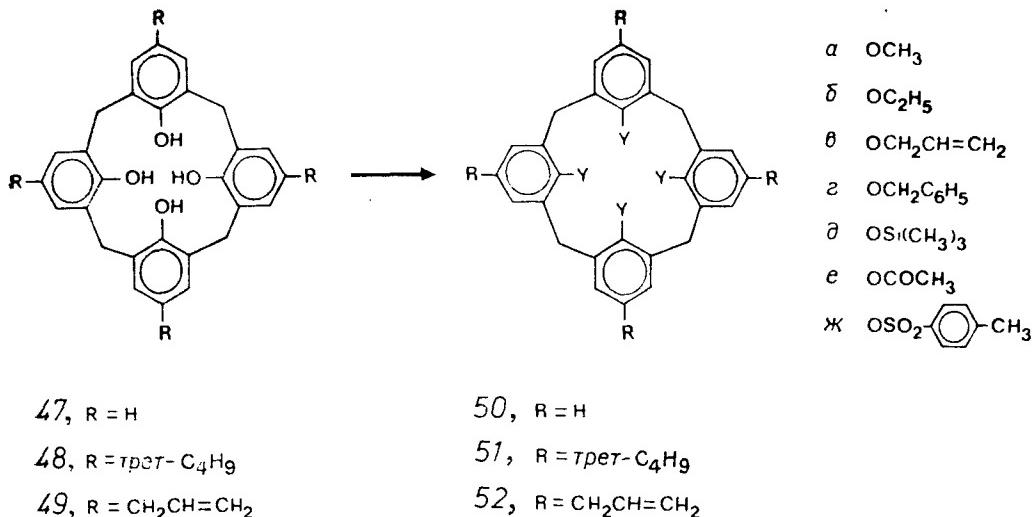


Рис. 17. Каликсарены, их простые и сложные эфиры.

Посредством выбора соответствующего этерифицирующего агента каликс[4]арены можно зафиксировать в конформациях «конус» или «частичный конус». Так, ацетилирование в большинстве случаев благоприятствует второму варианту, а бензилирование и триметилсилилирование — первому. Данное свойство представляется особенно ценным, поскольку оно не только позволяет перевести каликсарены в семейство кавитандов, но и конструкционно сформировать полость. Причина образования различных конформеров при получении функциональных производных неизвестна, и роль в этом реагента и условий реакции еще должна быть определена. Однако уже сейчас совершенно ясно, что этерифицирующий агент может участвовать не только в определении конформации продукта, но и его структуры, как обсуждалось в разд. 3.5. Так, триметиловому эфиру частично алкилированных каликсаренов приписывается конформация «сплюснутый частичный конус», а моно-метиловому и диметиловому эфирам — «сплюснутый 1,3-альтернат». Три- и моно-метиловые эфиры обладают меньшей конформационной подвижностью, чем тетраметиловый эфир, что объясняется наличием в них внутримолекулярной водородной связи за счет неэтерифицированной гидроксильной группы (или групп).

Хотя по конформационной подвижности каликс[8]арены аналогичны каликс[4]аренам, их простые и сложные эфиры даже при очень низких температурах не теряют конформационной подвижности. Столь различное поведение обусловлено размером кольцевого просвета макроцикла в двух группах этих соединений. Каликс[4]арены имеют очень небольшой просвет, через который могут пройти лишь столь малые группы, как OH или OMe, но в случае каликс[8]аренов он гораздо больше, и через него могут пройти даже такие большие группы, как тозильная. Промежуточное положение занимают каликс[6]арены. Их производные обладают большей конформационной подвижностью, чем производные каликс[4]аренов, но при низких температурах могут быть «заморожены» на время, необходимое для развертки ЯМР-спектра. Дради, Пичини и Унгаро [121] исследовали ПМР-спектры гекса-(2-метоксиэтилового) эфира *n*-трет-бутилкаликс[6]арена и пришли к выводу, что предпочтительной конформацией (или конформациями) являются или «1,3,5-альтернат» (т. е. три группы направлены вверх и три — вниз) и (или) «1,4-альтернат» (т. е. «крылатая» конформация, аналогичная предложенной для свободного каликс[6]арена, см. разд. 5.1). Рентгеноструктурный анализ этого соединения [33] показал, что в твердом состоянии оно имеет конформацию «вверх, вниз, наружу, вниз, вверх, наружу» (обозначено положение арильных фрагментов).

Другой путь уменьшения конформационной подвижности каликсаренов заключается в соединении двух или более частей молекулы мостиками с соответствующим числом атомов. Данный подход был успешно использован Крамом [118] в приложении к октагидроксикаликс[4]арену (13), который обработкой ClCH₂Br и 2,3-дихлоро-1,4-диазанафталином был превращен в конформационно жесткие соединения 53 (R=1) и 54 соответственно (рис. 18). Проводя исследования в ряду тетрагидрокаликс[4]аренов, Гютше и Бейли [122] синтезировали димерный фрагмент 55 и, используя ступенчатый метод синтеза, приведенный на схеме 5, ввели его в дигомооксакаликс[4]арен (59) (рис. 19). Хотя одинарные мостики в 56 и 57 не ограничивают полностью конформационную подвижность, они тем не менее делают невозможной полную инверсию, что находит свое отражение в более высокой температуре слияния сигналов метиленовых протонов ПМР-спектрах этих соединений.

6. Функционализированные каликсарены

Одна из основных причин проявляемого к каликсаренам интереса — это их возможность служить в качестве моделей ферментов. Однако для выполнения этой роли они должны со-

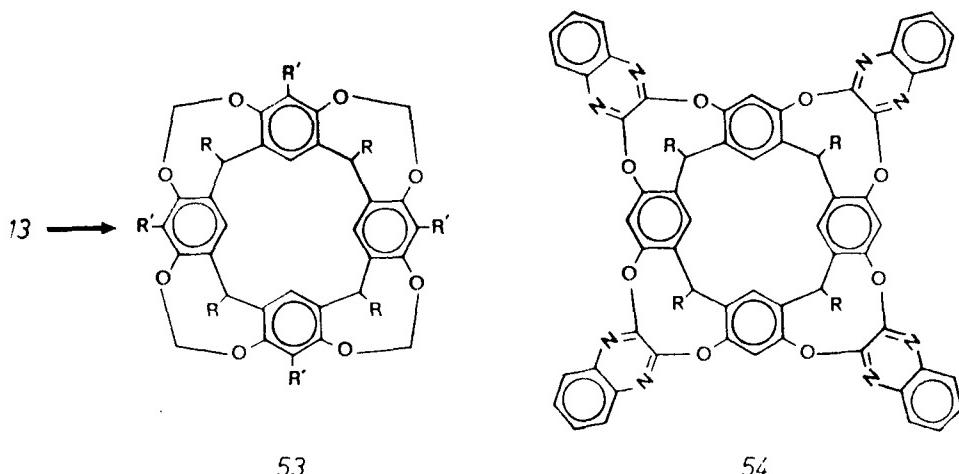


Рис. 18. Синтез жестких, полностью скрепленных мостиками каликсаренов.

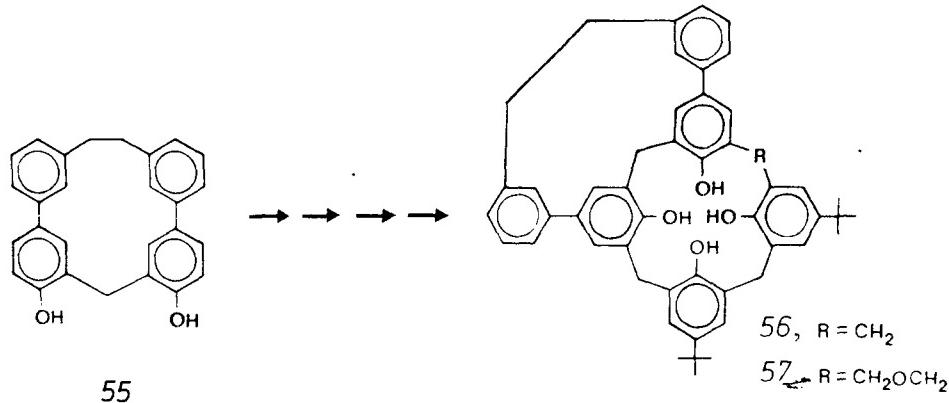


Рис. 19. Синтез каликс[4]арена с полужесткой структурой.

держать различные функциональные группы. Наилучшими исходными соединениями для введения функциональных групп оказались *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арены, поскольку *трет*-бутильная группа в *пара*-положении легко удаляется *транс*-алкилированием [123]. Как показывает схема 7, при де-*трет*-бутилировании *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена (58) образуется соединение 59, в *пара*-положение которого легко ввести функциональные группы. Например, при бромировании тетраметилового эфира каликс[4]арена (60) легко получается тетрабромпроизводное*

* Для синтеза функционализированных каликсаренов использовался модифицированный метод Цинке — Корнфорта, с помощью которого были получены *n*-фенилкаликс[6]арен и *n*-фенилкаликс[8]арен, а также *n*-бромкаликс[4]арен [Gutsche D., Pagoria Ph., J. Org. Chem., 50, 5795 (1985)], перегруппировка Кляйзена — синтезирован *n*-аллилкаликс[4]арен [Gutsche D. et al., J. Org. Chem., 50, 5802 (1985)] и другие методы [Gutsche D., Lin Lee-gin, Tetrahedron, 42, 1633 (1986)]. — Прим. перев.

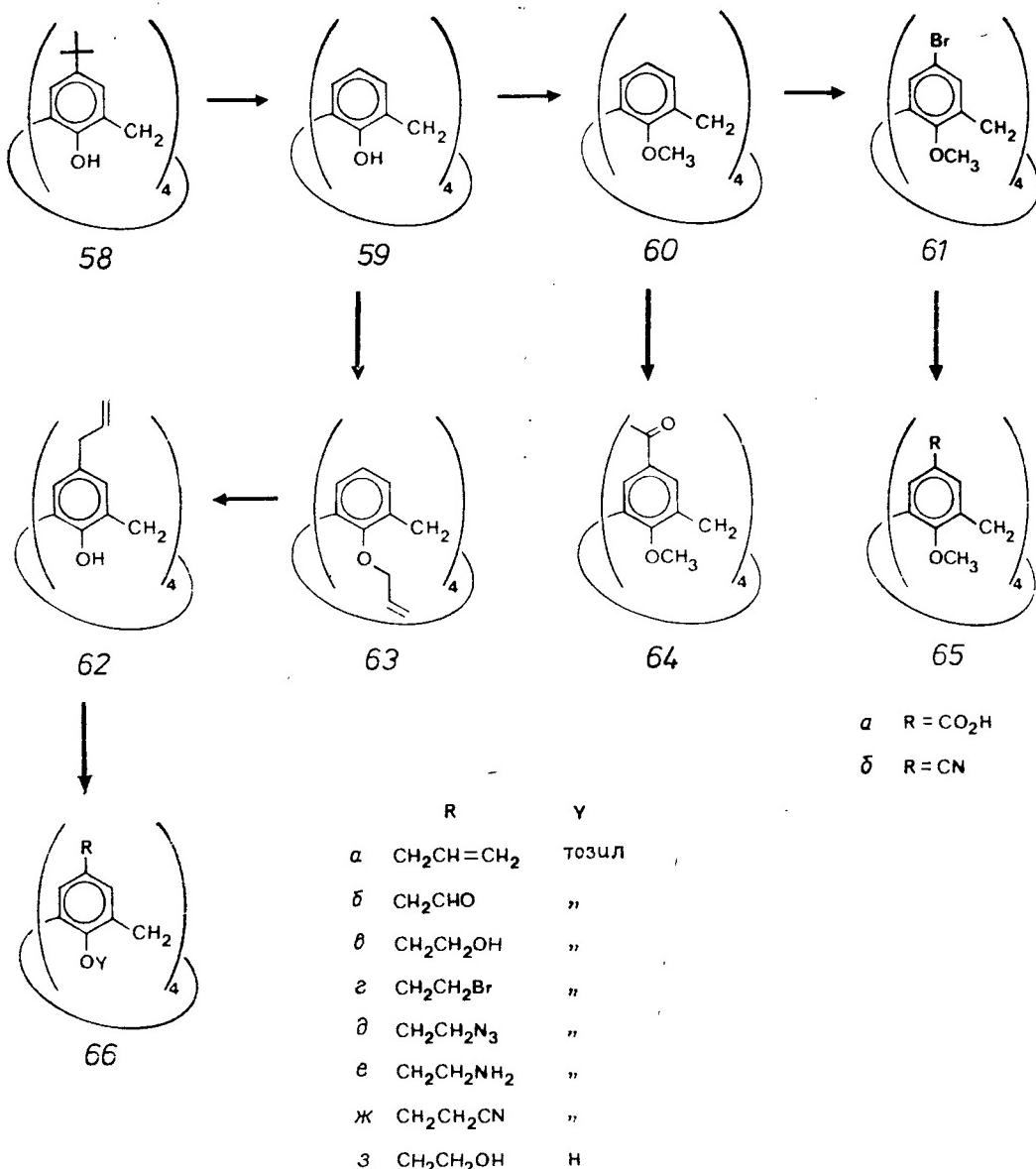


Схема 7. Синтез каликс[4]аренов с функциональными группами.

61 [124], которое литирированием с последующим карбонилированием или цианированием можно перевести в тетраметиловый эфир *n*-карбоксикаликс[4]арена (65 α) или тетраметиловый эфир *n*-цианокаликс[4]арена (65 β) [46]. Аналогичным образом при ацилировании соединения 60 по методу Фриделя — Крафтса образуется *n*-ацетилкаликс[4]арен, который можно перевести в соединение 65 α галоформным окислением [125].

Данные реакции бромирования и ацетилирования показывают, что каликсарены способны вступать в обычные реакции

электрофильного ароматического замещения без разрыва макроцикла*. Цинке и сотр. [18] сообщили, что при нитровании *n*-трет-бутилкаликсарена (размер цикла неизвестен) образуется соединение, не плавящееся до температуры 40 °С, взрывающееся при более сильном нагревании и, по данным элементного анализа, соответствующее тетранитрокаликсарену. Однако попытки получить продукт нитрования каликс[4]арена (59) оказались безуспешными, что согласуется с результатами Хёгберга [12], показавшего, что октагидроксикаликс[4]арены (13) подвергаются нитродеалкилированию с образованием низкомолекулярных продуктов нитрования** [73].

В качестве альтернативы ароматическому электрофильному замещению как методу введения функциональных групп в каликсарены была разработана последовательность реакций, включающая превращение каликс[4]арена (59) в его тетрааллиловый эфир 63. При нагревании 63 в диэтиланилине он претерпевает четырехкратную *пара*-перегруппировку Кляйзена, в результате чего с прекрасным выходом получается *n*-аллилкаликс[4]арен (62) [126]. Исходя из тетратозилового эфира 62 (т. е. соединения 66 α), был получен ряд функционализированных каликсаренов, включая альдегид 66 β , спирт 66 γ , бромид 66 δ , азид 66 δ' , амин 66 ϵ и нитрил 66 ζ . При удалении тозильной группы образуется *n*-(2-оксиэтил)каликс[4]арен (66 a).

Последовательность реакций, аналогичная приведенной на схеме 7, может быть использована для синтеза других каликсаренов, полученных де-трет-бутилированием 67 (*n*=5, 6, 7, 8), как показано на схеме 8. Некоторые из этих превращений уже реализованы [125], другие еще должны быть изучены. Де-трет-бутилирование *n*-трет-бутилкаликс[6]арена (67, *n*=6) и *n*-трет-бутилкаликс[8]арена (67, *n*=8) идет легко с образованием соответствующих каликс[6]арена (68, *n*=6) и каликс[8]арена (68, *n*=8). При превращении 68 (*n*=6) в гексааллиловый эфир (69 b , *n*=6) и последующей перегруппировке Кляйзена с умеренным выходом получается *n*-аллилкаликс[6]арен (70, *n*=6).

* Синтезирован ряд водорастворимых гексасульфонатов замещенных каликс[6]аренов. В качестве заместителей в ароматическом кольце использованы группы CH₂COOH, Me, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₁₂H₂₅. Изучены физико-химические свойства полученных продуктов и их реакционная способность [Shinkai S. et al., J. Am. Chem. Soc., 108, 2409 (1986)]. — Прим. перев.

** Нитропроизводные каликсаренов получают замещением сульфогруппы. Сульфированием каликс[6]арена концентрированной H₂SO₄ в течение 4 ч при 80 °С получают *n*-сульфопроизводное, которое обрабатывают 61%-ной азотной кислотой при температуре 0—5 °С. Реакционную массу обрабатывают растворами NaOH и разбавленной соляной кислоты, получают *n*-нитрокаликс[6]арен в виде тетрагидрата с выходом 15%, т. пл. >300 °С (разл.). При прямом нитровании каликс[6]арена образуются продукты окисления и соединения со степенью нитрования меньше шести [Shinkai S. et al., Tetrahedron Lett., 26, 3343 (1985)]. — Прим. перев.

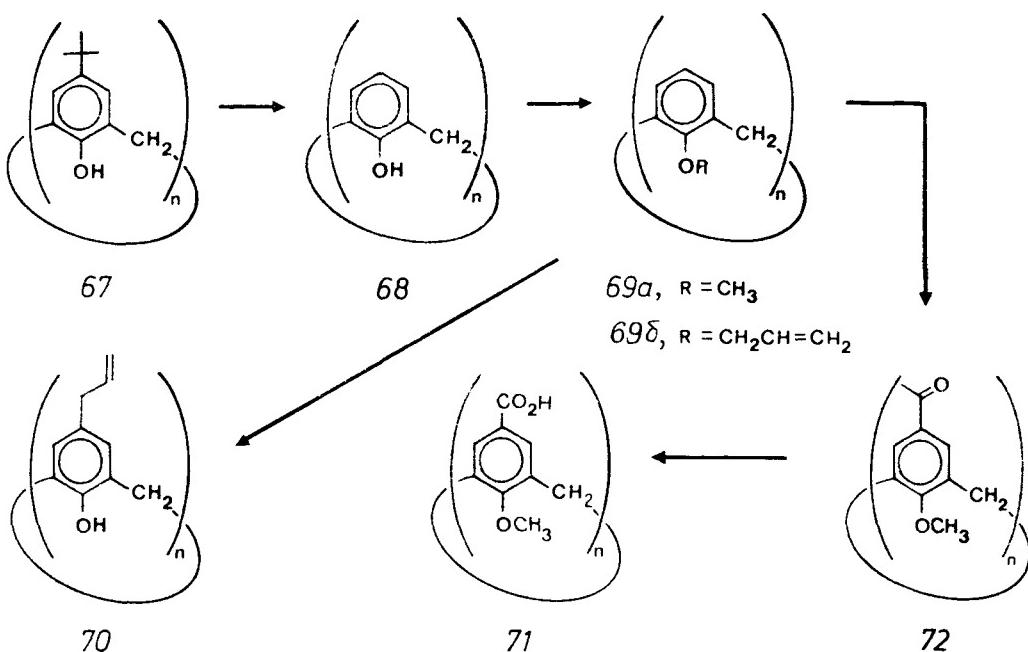
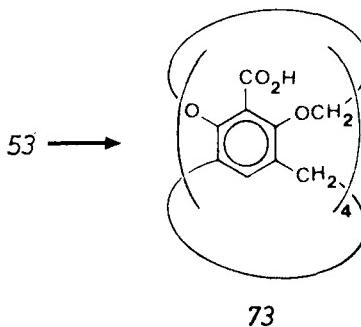


Схема 8. Синтез каликс[n]аренов с функциональными группами.

Показано, что аналогичные реакции идут и в ряду каликс[8]аренов [125], хотя выходы целевых продуктов гораздо ниже и продукты пока идентифицированы не полностью.

Другим исходным соединением для синтеза функционализированных каликсаренов служит кавитанд 53 ($R' = Br$). Бромирование октагидрокаликсарена 13 перед введением метилленовых мостиков между атомами кислорода дает 53 ($R' = Br$),



при литиировании которого с последующей обработкой CO₂ образуется тетракарбоксиоединение 73 [118].

7. Образование комплексов с участием каликсаренов

7.1. Твердые комплексы с нейтральными молекулами

Давно известно, что многие каликсарены удерживают растворитель, из которого они кристаллизуются. Например,

n-трет-бутилкаликс[4]арен образует твердые комплексы с хлороформом, бензолом, толуолом, ксиолом и анизолом [32], *n*-трет-бутилкаликс[5]арен — с изопропиловым спиртом [26] и ацетоном [32], *n*-трет-бутилкаликс[6]арен — с хлороформом и метанолом [23], *n*-трет-бутилкаликс[8]арен — с хлороформом [23], *n*-трет-бутилдигооксакаликс[4]арен — с метиленхлоридом [23]. Однако прочность удерживания гостя в ряду этих соединений весьма различна. В то время как циклический октамер отщепляет хлороформ при стоянии в течение нескольких минут при комнатной температуре и атмосферном давлении, циклический гексамер не отщепляет весь хлороформ даже после нагревания в течение 6 дней при температуре 257°C и давлении 1 мм рт. ст. Кроме того, как показали рентгеноструктурные исследования Андреетти и сотр. [29], положение гостя различно и зависит от природы гостя и хозяина. Согласно рентгеноструктурному исследованию комплекса *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с толуолом, каликсарен находится в конформации «конус», а толуол расположен в центре чаши [29], т. е. образуется «эндо-комплекс», как показано на рис. 20. Со-

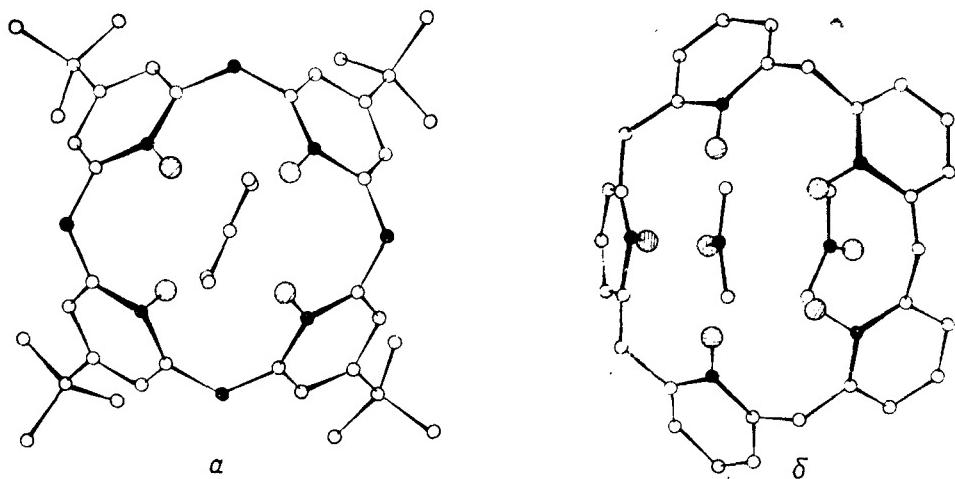


Рис. 20. Кристаллические структуры комплекса 1 : 1 *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с толуолом (а) и комплекса 1 : 2 каликс[5]арена с ацетоном (б).

общалось, что аналогичные комплексы образуют бензол, *n*-ксиол и анизол [32]. В то же время *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил)каликс[4]арен (*4*, R=1,1,3,3-тетраметилбутил) с ароматическими соединениями образует экзо-комплексы [128] («кариальные комплексы» [127]), а каликс[5]арен (*5*, R=H) с ацетоном — комплекс состава 1 : 2, в котором одна молекула ацетона находится в чаши, а другая — вне ее [32] (рис. 20). Рент-

геноструктурный анализ свободного от растворителя *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил)каликс[4]арена [30] показал, что каликсарен находится в конформации «конус», а две 1,1,3,3-тетраметилбутильные группы ориентированы внутрь, «накрывая» чашу, т. е. имеет место внутримолекулярное комплексообразование. Каликс[4]арен, исходное соединение без *n*-алкильных заместителей, также не образует прочных эндо-комплексов с ароматическими соединениями. Высказано предположение [30], что трет-бутильная группа особым образом благоприятствует комплексообразованию, поскольку, во-первых, она не может изогнуться внутрь и сама заполнить полость чаши и, во-вторых, имеют место CH_3 — π -взаимодействия [129] между ее метильными группами и ароматическим кольцом гостя. Как уже отмечалось в других работах [130, 131], посвященных клатратным комплексам, небольшие изменения структуры гостя и хозяина могут значительно отразиться на устойчивости и структуре комплекса.

Кристаллизацией *n*-трет-бутилкаликс[4]арена из 50%-ных смесей таких гостей, как бензол и *n*-ксиол, показано наличие селективности при комплексообразовании [132]. Установлено, что, по сравнению с другими простыми ароматическими углеводородами анизол и *n*-ксиол связываются предпочтительнее. При использовании *n*-трет-бутилкаликс[4]арена в качестве неподвижной фазы хроматографической колонки он проявил некоторую селективность при разделении смесей ароматических углеводородов [133].

7.2. Комpleксы каликсаренов с нейтральными молекулами в растворах

Выделение и идентификация комплексов в твердом состоянии не обязательно означают, что аналогичные комплексы существуют и в растворе. Проведенные в нашей лаборатории опыты с использованием ЯМР- и УФ-спектроскопии и спектроскопии в видимой области не дали убедительных доказательств образования в растворе комплексов различных *n*-алкилированных каликс[4]аренов, каликс[6]аренов и каликс[8]-аренов с хлороформом, бензолом, толуолом, бромбензолом и рядом других предполагаемых гостей. Однако, по-видимому, некоторые амины все-таки образуют подобные комплексы. Например, при смешении в ацетонитриле *n*-аллилкаликс[4]арена и трет-бутиламина в ПМР-спектре этой смеси сигнал протонов трет-бутиламина сдвинулся на 0,3 м. д. в сторону более низкого поля, а сигналы ароматических протонов каликсарена — на 0,4 м. д.; кроме того, скорость взаимопревращения конформеров каликсарена снизилась, время релаксации (T_1) протонов

трет-бутиламина уменьшилось, и для протонов аллильной группы каликсаренов наблюдался ядерный эффект Оверхаузера [116]. По мнению авторов, это указывает на кислотно-основную реакцию между каликсареном и амином с образованием каликсарен-аниона (74) и *трет*-бутиламмониевого катиона (75) и последующей ассоциацией ионов. Как показано на рис. 21,

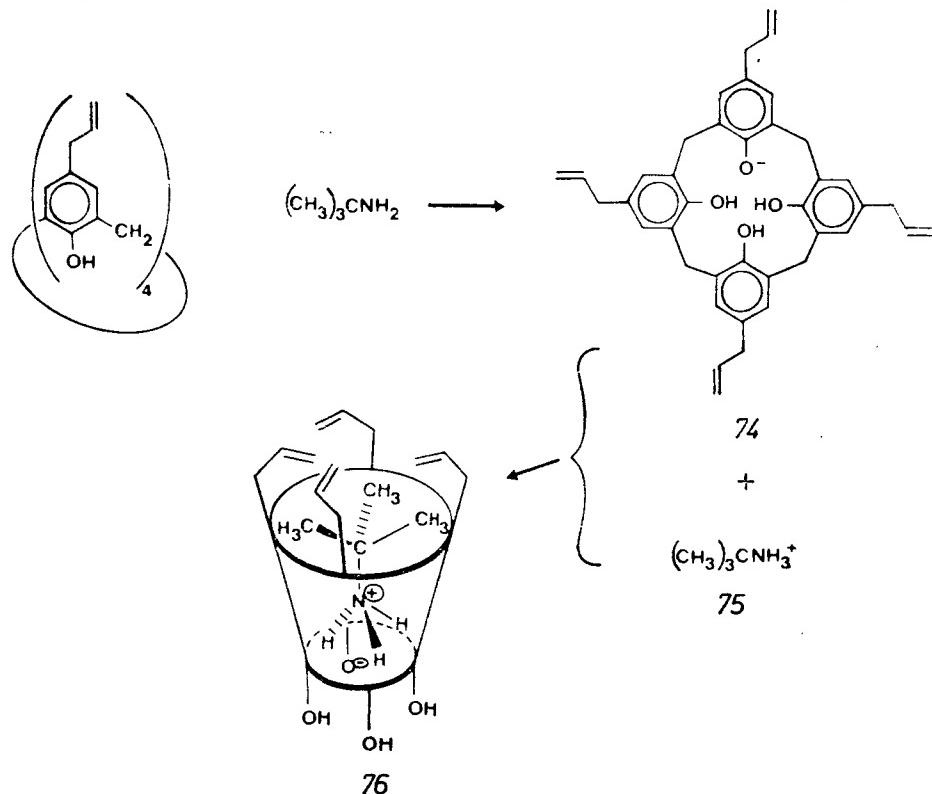


Рис. 21. Образование комплекса *n*-аллилкаликс[4]арена с *трет*-бутиламином.

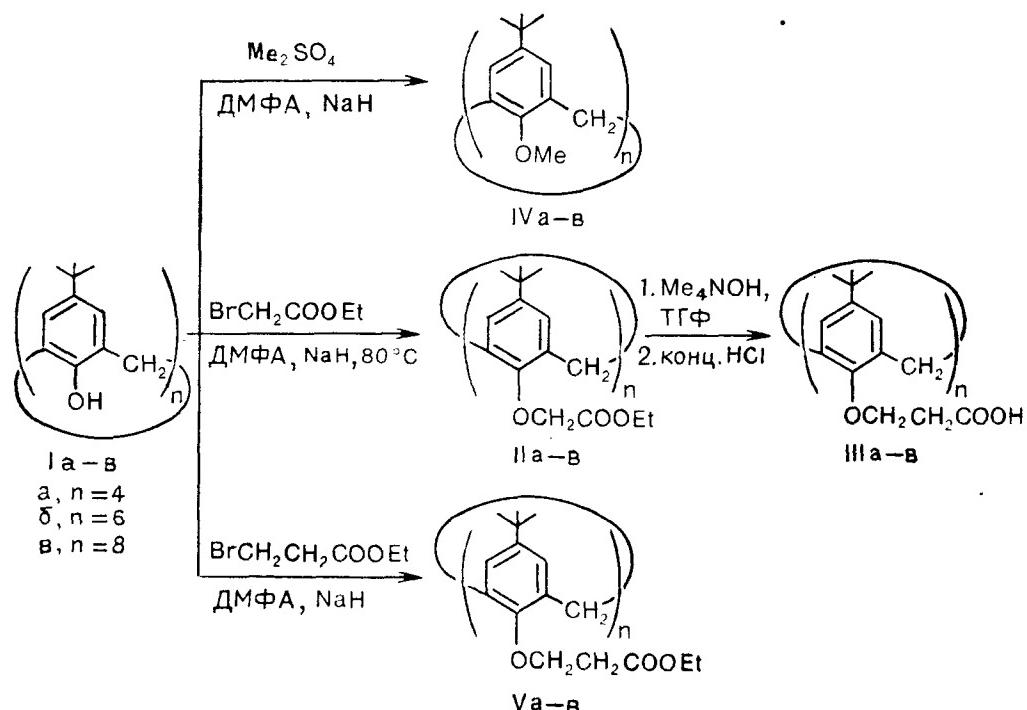
образовавшаяся ионная пара представляет собой эндо-комплекс. В пользу предположения о переносе протона на первой стадии взаимодействия свидетельствует тот факт, что более слабые амины типа анилина не образуют комплексов, а также то, что смещение сигналов в ПМР-спектрах каликсарена и амина аналогично наблюдаемому при обработке каликсарена сильным основанием, а амина — сильной кислотой. На то, что полученный продукт является эндо-комплексом, указывают данные ПМР-спектроскопии, относящиеся к скорости превращения конформеров, времени релаксации и ядерным эффектам Оверхаузера, а также тот факт, что наблюдается определенная селективность по отношению к амину. Например, неопентил-амин, обладающий примерно той же основностью, что и *трет*-бутиламин, образует гораздо менее устойчивый комплекс. Это

объясняется «коряжистой» структурой неопентиламина. Полагая, что предпочтительный тип ассоциации каликсарена с амином такой, при котором три атома водорода аммонийной группы расположены возможно ближе к атомам кислорода каликсарена, видно, что углеродный «каркас» трет-бутиламина свободно входит в чашу, в то время как у неопентиламина он вдавливается в стенку. Таким образом, существует вполне достоверное доказательство образования в растворе *эндо*-комплекса; правда, остается спорным вопрос, можно ли это рассматривать как комплексообразование с нейтральной молекулой.

7.3. Комpleксы с катионами в растворах

Свойство *n*-трет-бутилкаликсаренов переносить ионы металлов через гидрофобные жидкые мембранны изучалось Изаттом и сотр. [63]. Хотя в нейтральных растворах каликсарены не обладают такой способностью*, они весьма активны в ще-

* На основе каликсаренов синтезирован ряд ионофоров, селективных к ионам металлов:



Изучены комплексообразующие свойства полученных соединений. В табл. I и II приведены результаты синтеза и изучения ионофорных свойств

Таблица I. Выход каликсаренов и их комплексообразующие свойства
(экстракция металлов в виде пикратов из водного раствора в метиленхлорид)

Каликсарен или другой ионофор	Выход, %	T, ml., °C	Количество связанного катиона металла, %						
			Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	Ca ²⁺	Ba ²⁺
IIa·NaBr	72	208—210	48,9	87,7	51,2	41,0	52,8	45,7	47,3
IIб	65	252—255	6,7	15,6	66,2	60,5	88,9	5,3	8,2
IIв	75	200—205	<1	4,5	21,5	16,4	17,0	6,4	17,9
IIIa	100	267 (разл.)							
IIIб	100	250 (разл.)							
IIIв	100	255 (разл.)							
IVa	87	238—240 (MeCN)	<1	6,2	3,8	<1	<1	<1	<1
IVб·MeOH	82	210—213 (MeCN)	<1	Везде					
IVв·2MeOH	90	274—277 (MeCN)	<1	<1	<1	<1	2,9	<1	1,7
Va	85	175—176 (CHCl ₃ —MeOH)	<1	3,8	<1	<1	<1	3,2	2,3
Vб·1/3CHCl ₃	80	242—245 (CHCl ₃ —MeOH)	<1	2,9	<1	<1	2,6	2,0	2,4
Vв	85	189—193 (CHCl ₃ —MeOH)	2,3	1,3	1,7	1,8	2,7	2,0	3,0
18-Краун-6			<1	4,2	55,5	30,7	20,0	—	2,1

Таблица II. Скорости переноса ионов металлов из водных растворов пикратов в метиленхлорид различными каликсаренами

Каликсарен	Скорости переноса, 10 ⁻⁷ моль/ч		
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺
Ia	2,0	2,3	1,2
Iб	1,0	2,5	1,4
Iв	8,6	3,6	4,0
IIa·NaBr	140	71	2,9
IIб	106	473	556
IIв	25,8	100	75,2
IVa	4,1	10,9	3,2
IVб	11,1	10,6	21,2
IVв	22,5	24,2	20,8

этих соединений (*Chand Suk-kyn, Cho-Iw-han, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1986, 211*). — Прим. перев.

Таблица 6. Перенос катионов из щелочных растворов каликсаренами, 18-краун-6 и *n*-трет-бутилфенолом

Источник катионов	Поток, 10^{-8} моль·с ⁻¹ ·м ⁻²				
	<i>n</i> -трет-бутилкаликс[4]арен	<i>n</i> -трет-бутилкаликс[6]арен	<i>n</i> -трет-бутилкаликс[8]арен	18-краун-6	<i>n</i> -трет-бутилфенол
LiOH	—	10±1	2,0±0,2	0,9	0,9
NaOH	1,5±0,4	13±2	9±2		
KOH	0,4±0,1	22±3	10,0±0,4		
RbOH	5,6±0,7	71±8	340±20		
CsOH	260±90	810±80	1200±90		

лочных растворах (табл. 6). Это отличает их от производных 18-краун-6, которые переносят KNO_3 намного эффективнее, чем KOH. Относительная способность к переносу катионов *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, *n*-трет-бутилкаликс[6]арена и *n*-трет-бутилкаликс[8]арена одинакова, а именно: $\text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+ \gg \text{Li}^+$. Циклический тетрамер наиболее селективен из всех по отношению к цезию, а абсолютная величина переноса цезия выше всего в случае циклического октамера. Контрольные опыты с *n*-трет-бутилфенолом, практически не проявившим способности к переносу, показали, что основную роль играет макроцикл. Кажется сомнительным, чтобы каликсарены играли роль краун-эфиров, окружив катионы плоским кольцом атомов кислорода. Кольцо каликс[4]арена слишком мало, чтобы разместить подобным образом столь крупный ион, как ион Cs^+ , а кольцо каликс[8]арена слишком велико для того, чтобы сделать это эффективно. Результаты исследования комплексообразования каликсаренов с аминами, рассмотренные в разд. 7.2, показывают, что комплексы каликсаренов с катионами металлов также могут быть эндо-комплексами. Как указывали Изатт и сотр. [63], ион цезия теряет свою гидратную оболочку гораздо легче, чем другие одновалентные катионы, что и может быть причиной повышенной селективности к этому иону. В трансаннулярно «сжатой» (puckered) конформации одна молекула каликс[8]арена (см. рис. 13) должна обладать способностью переносить два иона Cs^+ , и можно ожидать, что он будет вдвое эффективнее каликс[4]арена; в действительности он примерно вчетверо эффективнее. Работы Изатта и сотр. показали, что каликсарены могут оказаться полезными в качестве переносчиков ионов благодаря своей малой растворимости в воде, способности образовывать нейтральные комплексы с катионами, отщепляя протон, и способности сочетать перенос

катионов с направленным в обратную сторону потоком протонов.

Сообщалось, что методами ПМР-спектроскопии, обнаруживающими сильный сдвиг сигналов протонов метоксиэтильных групп и уменьшение скорости взаимопревращения конформеров, удается обнаружить образование комплекса гекса(метоксиэтилового) эфира *n*-трет-бутилкаликс[6]арена и тетрафенилбората гуанидиния [121]. Этот комплекс отличается от комплексов каликсаренов с аминами и гидроксидами щелочных металлов тем, что он несет положительный заряд и, по-видимому, включает в качестве центров комплексообразования боковые метоксиэтильные цепи, а не центральную чашу.

8. Физиологическое действие каликсаренов и их производных

Давно известно, что производные фенолов обладают физиологическим действием. Например, урушиолы — пирокатехины с длинноцепочечными аллильными заместителями — являются активным кожно-парывным началом сумаха укореняющегося (*Rhus radicans*). До некоторой степени аналогичное действие, а именно контактный дерматит оказывают *n*-трет-бутилзамещенные фенолоформальдегидные смолы, особенно линейный тетramer [134]. *n*-трет-Бутилкаликс[4]арен и *n*-трет-бутилкаликс[8]арен были подвергнуты тесту Эймса на мутагенность и дали отрицательные результаты. Остается неясным, вызвано ли это отсутствием у этих соединений физиологической активности или их малой растворимостью. Галогенозамещенные фенолы периодически вызывают интерес как бактериостатические агенты, и частично этот интерес был обращен на фенолоформальдегидные олигомеры. Ранние исследования были проведены группой сотрудников фирмы Monsanto [136], получившими линейные димеры и тримеры из *n*-галогенофенолов и формальдегида и изучившими их бактериостатическую активность. Недавно Мошфех, Хакимлахи и сотр. [97—99, 137] синтезировали ряд линейных и циклических олигомеров из *n*-галогенофенолов и формальдегида (см. схему 4) и проверили *in vitro* их активность по отношению к различным патогенным организмам. Линейные и циклические тетрамеры обладали значительной активностью, и было высказано предположение [97], что она коррелируется с хелатообразующей способностью этих соединений (в частности, по отношению к Fe^{2+}).

В последние несколько десятилетий появилась многочисленная медицинская и биохимическая литература, посвященная оксиалкильным производным простых фенолов, а также фенолоформальдегидным смолам. В контексте этого обзора следу-

ет особенно отметить работу Корнфорта и сотр. [10, 108], посвященную полиоксиалкильным производным *n*-трет-бутил- и *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил) каликсаренов. В первой работе оксиэтилирование проводилось просто обработкой каликсаренов оксидом этилена с получением продуктов, названных «макроциклонами». В более поздней работе [108] исследования были проведены более детально с использованием высокоплавкого соединения, полученного конденсацией *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенола с формальдегидом. Испытания этих соединений на туберкулостатическую активность привели к выводу, что наиболее важным фактором может являться гидрофильно-липофильный баланс молекулы, но стойкость к химическому разложению *in vivo* также имеет значение, если активность должна быть проявлена при сравнительно медленном протекании экспериментального туберкулеза. Испытана активность макроциклона и других оксиалкилированных фенолов по отношению к ряду других организмов [138]. Эти соединения были также изучены как противораковые препараты [139].

9. Заключение

Каликсарены наряду с циклодекстринами, краун-эфирами и прочими макроциклическими соединениями вводят нас в область исследований, которая в первом томе этой серии была названа «химией полостей» [140]. Основная работа в области каликсаренов сосредоточена на синтезе этих соединений. В настоящее время существуют методы построения основной циклической структуры или одностадийным синтезом, что ограничивает возможность введения различных заместителей, или многостадийным синтезом, предоставляемым в этом отношении большую свободу. Разработаны методы введения функциональных групп в структуру каликсаренов как в *пара*-положения ароматических колец, так и по атомам кислорода фенольных групп. Таким образом, в настоящее время для исследований доступны разнообразные обладающие полостями каликсарены, отличающиеся размером цикла, заместителями и конформациями. Методами рентгеноструктурного анализа было подтверждено образование ряда твердофазных комплексов каликсаренов с малыми молекулами и продемонстрировано образование комплексов с аминами в растворах. Остается еще показать свойства каликсаренов как катализаторов и аналогов ферментов, и работа в этом направлении уже ведется, в частности с соединениями *6b*₂ и *6b*₄ (катализаторы гидролиза) [141], соединением *6b*₆ (переносчик кислорода и хелатообразу-

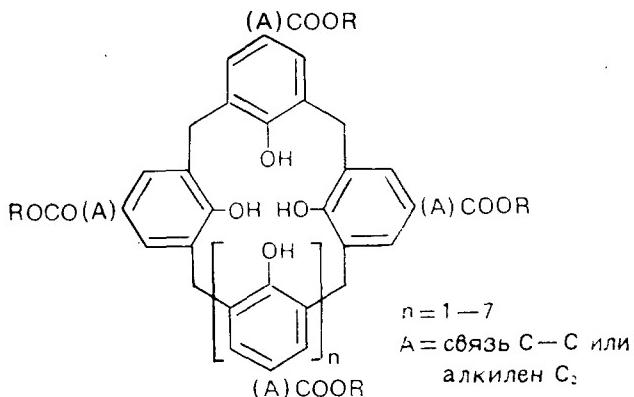
ющий агент для металлов) [48], а также с разнообразными иными функционализированными каликсаренами*.

Я весьма обязан своим сотрудникам, чьи имена упомянуты в библиографии данного обзора, за их великолепную работу в химии каликсаренов. Прогресс, достигнутый в нашей лаборатории, обусловлен главным образом их мастерством и добросовестностью. Я особенно благодарен докторам Дж. Х. Манчу и Ф. Дж. Людвигу из фирмы Petrolite Corporation, чей длительный и непрекращающийся интерес и сотрудничество в данной работе я высоко ценю. Я хочу поблагодарить Вашингтонский университет, Национальный научный фонд (National Science Foundation) и Национальный институт здравоохранения (National Institutes of Health) за финансовую поддержку, а также Мемориальный фонд Джона Саймона Гугенхайма за стипендию, в период получения которой мне было сделано предложение написать данный обзор и закончена часть рукописи.

Литература

1. Cram D. J., Cram J. M., *Science*, **183**, 803 (1974).
2. Lehn J.-M., *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871 (1978).
3. Gutsche C. D., Muthukrishnan R., *J. Org. Chem.*, **43**, 4905 (1978).
4. Gutsche C. D., *Accts. Chem. Res.*, **16**, 161 (1983).
5. Patterson A. M., Capell L. T., Walker D. F., *The Ring Index*, 2nd. ed., Amer. Chem. Soc., Washington D. C., 1960, Ring Index No. 6485.
6. Cram D. J., Steinberg H., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5691 (1951).
7. IUPAC Tentative Rules for Nomenclature of Organic Chemistry, Section E, Fundamental Stereochemistry; см.: *J. Org. Chem.*, **35**, 2849 (1970).
8. Zinke A., Kretz R., Leggewie E., Hössinger K., *Monatsh. Chem.*, **83**, 1213 (1952).
9. Hayes B. T., Hunter R. F., *Chem. Ind.*, **1956**, 193; *J. Appl. Chem.*, **8**, 743 (1958).
10. Cornforth J. W., D'Arcy Hart P., Nicholls G. A., Rees R. J. W., Stock J. A., *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 73 (1955).
11. Мы благодарны д-ру Курту Ленингу из Chemical Abstract Services за кон-

* Ацильные производные каликсаренов предложено использовать в качестве УФ-стабилизаторов для синтетических полимеров.



[Pastor S. D., Acylated calixarene stabilizers, пат. США 4617336, 14.10.86 [РЖ Химия 14У213П (1987)]]. — Прим. перев.

- сультацию по вопросам, касающимся нумерации этих соединений в соответствии с правилами ИЮПАК, как отмечено для соединений 1 и 2.
12. Höglberg A. G. S., PhD Dissertation, Royal Institute of Technology, Stockholm, 1977. Мы благодарны д-ру Хёгбергу за любезно предоставленную нам его великолепную диссертацию, в которой вводятся термины «интрануклеарный» и «экстраануклеарный».
 13. Bever A., Chem. Ber., 5, 25, 280, 1094 (1972).
 14. Имеются многочисленные работы по истории фенолоформальдегидных смол, включая: Baekeland L. H., Ind. Eng. Chem. (Industry), 5, 506 (1913); Carswell T. S., Phenoplasts, Interscience Publishers, Inc., New York, 1947; Gillis J., Oesper R. E., J. Chem. Ed., 41, 224 (1964).
 15. Zinke A., Ziegler E., Chem. Ber., 74, 1729 (1941).
 16. Zinke A., Ziegler E., ibid., 77B, 264 (1944).
 17. Zinke A., Zigeuner G., Hössinger K., Hoffmann G., Monatsh. Chem., 79, 438 (1948).
 18. Zinke A., Ott R., Gavrana F. H., Monatsh. Chem., 89, 135 (1958).
 19. Zinke A., J. Appl. Chem., 1, 257 (1951).
 20. Kämmerer H., Happel G., Caesar F., Makromol. Chem., 162, 179 (1972).
 21. Happel G., Mathiasch B., Kämmerer H., Makromol. Chem., 176, 3317 (1975).
 22. Munch J. H., Makromol. Chem., 178, 69 (1977).
 23. Gutsche C. D., Dhawan B., No K. H., Muthukrishnan R., J. Am. Chem. Soc., 103, 3782 (1981).
 24. Gutsche C. D., Muthukrishnan R., No K. H., Tetrahedron Lett., 1979, 2213.
 25. Muthukrishnan R., Gutsche C. D., J. Org. Chem., 44, 3962 (1979).
 26. Ninagawa A., Matsuda H., Makromol. Chem. Rapid Comm., 3, 65 (1985).
 27. Nakamoto Y., Ishida S., ibid., 3, 705 (1982).
 28. Mukoyama Y., Tanno T., Org. Coating & Plastics Chem., 40, 894 (1979).
 29. Andreetti G. D., Ungaro R., Pochini A., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, 1005.
 30. Andreetti G. D., Pochini A., Ungaro R., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1983, 1773.
 31. Ninagawa A., частное сообщение.
 32. Coruzzi M., Andreetti G. D., Bocchi V., Pochini A., Ungaro R., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1982, 1133.
 33. Andreetti G. D., Ungaro R., Pochini A., Abstr. 2nd Internat. Symp. on Clathrate Compounds and Molecular Inclusion Phenomena, Parma, 1982, p. 88.
 34. Andreetti G. D., Ungaro R., Pochini A., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 533.
 35. Raschig F., Angew. Chem., 25, 1939 (1912).
 36. Baekeland L. H., J. Ind. Eng. Chem. (Industry), 5, 506 (1913).
 37. Niederl J. B., McCoy J. S., J. Am. Chem. Soc., 65, 629 (1943).
 38. Koebner M., Angew. Chem., 46, 251 (1933).
 39. Finn S. R., Lewis G. J., J. Chem. Soc. Ind., 69, 132 (1950).
 40. Foster H. M., Hein D. W., J. Org. Chem., 26, 2539 (1961).
 41. Связь между *n*-трет-бутилкаликс[8]ареном и *n*-(1,1,3,3-тетраметилбутил)каликс[8]ареном была установлена их деалкилированием и получением в результате одного и того же каликс[8]арена (8, R=H) [32].
 42. Gutsche C. D., Kung T. C., Hsu M.-L., Abstr. 11th Midwest Regional Meet. Amer. Chem. Soc., Carbondale, IL, 1975, no. 517.
 43. Patrick T. B., Egan P. A., J. Org. Chem., 42, 382 (1977).
 44. Патрик и Иган [43] получили данные по молекулярным весам синтезированных ими соединений при помощи масс-спектроскопии или по методу Раста (используя в качестве растворителя камфору). Однако, если не показано отсутствие в спектре сигналов с *m/e* большим, чем у предпол-

- лагаемого молекулярного иона (т. е. циклического тетрамера), данные масс-спектроскопии могут ввести в заблуждение. Метод Раста, требующий, чтобы исследуемое соединение хотя бы немножко растворялось в камфоре, должен оказаться не применимым в случае циклических олигомеров, которые практически нерастворимы в большинстве органических растворителей.
45. Chen S. I., неопубликованные результаты.
 46. Pagoria P. F., неопубликованные результаты.
 47. Buriks R. S., Fauke A. R., Munch J. H., пат. США 4259464, filed 1976, issued 1981.
 48. Levine J. A., неопубликованные результаты.
 49. Stewart D., неопубликованные результаты.
 50. Ullman F., Brittner K., Chem. Ber., 42, 2539 (1909).
 51. Wohl A., Mylo B., ibid., 45, 2046 (1912).
 52. Hultsch K., ibid., 75B, 106 (1942).
 53. v. Euler H., Adler E., Cedwall J. O., Törngren O., Ark. f. Kemi Mineral. Geol., 15A, No. 11, 1 (1941).
 54. Gardner P. D., Sarrafizadeh H., Brandon R. L., J. Am. Chem. Soc., 81, 5515 (1959).
 55. Wegler R., Herlinger H., Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), XIV/2; Makromolecular Stoffe, Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, p. 257.
 56. Evans D. A., Golob A. M., J. Am. Chem. Soc., 97, 4765 (1975); Thies R. W., Seitz E. P., J. Org. Chem., 43, 1050 (1978).
 57. Adler E., Arkiv. f. Kemi Mineral. Geol., 14B, No. 23, 1 (1941).
 58. v. Euler H., Adler E., Bergstrom B., Arkiv. f. Kemi Geol., 14B, No. 25, 1 (1941); Hultsch K., Kunststoffe, 52, 19 (1962).
 59. Zinke A., Ziegler E., Hontschik I., Monatsh. Chem., 78, 317 (1948); Ziegler E., Hontschik I., ibid., 78, 325 (1948).
 60. Показано, что при нагревании смеси до температуры выше 150 °C образуются и другие продукты отщепления кроме формальдегида и воды, такие, как бензальдегид [59].
 61. Cairns T., Eglinton G., Nature, 196, 535 (1962).
 62. Dhawan B., Gutsche C. D., J. Org. Chem., 48, 1536 (1983).
 63. Izatt R. M., Lamb J. D., Hawkins R. T., Brown P. R., Izatt S. R., Christensen J. J., J. Am. Chem. Soc., 105, 1782 (1983).
 64. Burke W. J., Craven W. E., Rosenthal A., Rueterman S. H., Stephens C. W., Weatherbee C., J. Polymer Sci., 20, 75 (1956).
 65. Dhawan B., неопубликованные результаты.
 66. Michael A., Amer. Chem. J., 5, 338 (1983).
 67. Niederl J. B., Vogel H. J., J. Am. Chem. Soc., 62, 2512 (1940).
 68. Erdtman H., Haglid F., Ryhage R., Acta Chem. Scand., 18, 1249 (1964).
 69. Erdtman H., Höglberg S., Abrahamsson S., Nilsson B., Tetrahedron Lett., 1968, 1679; Nilsson B., Acta Chem. Scand., 22, 732 (1968).
 70. Palmer K. J., Wong R. Y., Jurd L., Stevens K., Acta Crystallogr., B32, 847 (1976).
 71. Höglberg A. G. S., J. Org. Chem., 45, 4498 (1980).
 72. Höglberg A. G. S., J. Am. Chem. Soc., 102, 6046 (1980).
 73. Дополнительным доказательством неустойчивости циклических тетрамеров (13) в кислой среде является тенденция этих соединений подвергаться нитродеалкилированию. Например, при обработке 13 (R =фенил, R' =метил) концентрированной азотной кислотой образуются диметиловый эфир 4,6-динитрорезорцина и 3,5-динитробензойная кислота [12].
 74. Ballard J. L., Kay W. B., Kropa E. L., J. Paint Technol., 38, 251 (1966).
 75. Bottino F., Montaudo G., Maravigna P., Ann. Chim. (Rome), 57, 972 (1967).
 76. Brown W. H., Hutchinson B. J., Can. J. Chem., 56, 617 (1978) и предыду-

- щие работы вплоть до работы: *Brown W. H., Sawatsky H.*, *ibid.*, **34**, 1147 (1956).
77. *Chastrette M., Chastrette F.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 534.
 78. *Healy M. de S., Rest A. J.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 140.
 79. *Högberg A. G. S., Weber M.*, *Acta Chem. Scand.*, **B37**, 55 (1983).
 80. *Ahmed M., Meth-Cohn O.*, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1499; *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2104.
 81. *Rothemund P., Gage C. L.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3340 (1955).
 82. *Collman J. P., Gagne R., Reed C., Halbert T. R., Lang G., Robinson W. T.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1427 (1975).
 83. *Robinson G. M.*, *J. Chem. Soc.*, **107**, 267 (1915); *Collet A., Gabard J.*, *J. Org. Chem.*, **45**, 5400 (1980) и цитированная в этой статье литература.
 84. *Freeman W. A., Mock W. L., Shih N.-Y.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7367 (1981).
 85. *Meth-Cohn O.*, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 91.
 86. *Sawa N., Nomoto T., Aida K., Suzuki T.*, *J. Synth. Org. Chem.*, **33**, 1007 (1975).
 87. *Bergman J., Höglberg S., Lindström J.-O.*, *Tetrahedron*, **26**, 3347 (1970); *Raverty W. D., Thomson R. H., King T. J.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1204.
 88. В работе *Hunter R. F., Turner C.*, *Chem. Ind.* **1957**, 72, также сообщается о синтезе циклического октамера, содержащего 6 мета-мостиков и два пара-мостики, остальные четыре мета-положения «заблокированы» метильными группами.
 89. *Kämmerer H., Happel G.*, *Makromol. Chem.*, **179**, 1199 (1978).
 90. *Kämmerer H., Happel G., Böhmer V., Rathay D.*, *Monatsh. Chem.*, **109**, 767 (1978).
 91. *Kämmerer H., Happel G.*, *Makromol. Chem.*, **181**, 2049 (1980).
 92. *Kämmerer H., Happel G.*, *ibid.*, **112**, 759 (1981).
 93. *Kämmerer H., Happel G., Mathiasch B.*, *ibid.*, **182**, 1685 (1981).
 94. *Kämmerer H., Happel G.*, in: *Weyerhaeuser Science Symposium on Phenolic Resins*, Tacoma, Washington, 1979, p. 143.
 95. *Gutsche C. D., No K. H.*, *J. Org. Chem.*, **47**, 2708 (1982).
 96. *Böhmer V., Chhim P., Kämmerer H.*, *Makromol. Chem.*, **180**, 2503 (1979).
 97. *Moshfegh A. A., Badri R., Hojjatie M., Kaviani M., Naderi B., Nazmi A. H., Ramezanian M., Roospeikar B., Hakimelahi G. H.*, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1221 (1982).
 98. *Moshfegh A. A., Mazandarani B., Nahid A., Hakimelahi G. H.*, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1229 (1982).
 99. *Moshfegh A. A., Baladi E., Radnia L., Afsanch S. L. R., Hosseini A. S., Tofigh S., Hakimelani G. H.*, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1264 (1982).
 100. *No K. H., Gutsche C. D.*, *J. Org. Chem.*, **47**, 2713 (1982).
 101. *Hultsch K.*, *Kunststoffe*, **52**, 19 (1962).
 102. *von Euler H., Adler E., Bergstrom B.*, *Ark. Kemi. Mineral Geol.*, **14B**, No. 30, 1 (1941).
 103. *Kämmerer H., Dahm M.*, *KunstPlast (Solothurn Switz.)*, **6**, 20 (1959).
 104. *Still W. C., Kahn M., Mitra A.*, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).
 105. *Kricheldorf H. R., Kaschig J.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 882.
 106. *Bocchi V., Foina D., Pochini A., Ungaro R.*, *Tetrahedron*, **38**, 373 (1982).
 107. *Gutsche C. D., Dhawan B., Levine J. A., No K. H., Bauer L. J.*, *Tetrahedron*, **39**, 409 (1973).
 108. *Cornforth J. W., Morgan E. D., Potts K. T., Rees R. J. W.*, *Tetrahedron*, **29**, 1659 (1973).
 109. *Klebe J. F., Finkbeiner H., White D. M.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3390 (1966).
 110. а) *Gutsche A. E.*, неопубликованные результаты; б) *Ludwig F. J.*, неопубликованные результаты.
 111. Мы благодарны г-ну Кристоферу Крамеру за разработку компьютерной

- программы, позволяющей сравнивать области «отпечатков пальцев» спектра ряда каликсаренов.
112. Megson N. R. L., Oesterr. Chem. Z., **54**, 317 (1953).
 113. Ott R., Zinke A., Oesterr. Chem. Z., **55**, 156 (1954).
 114. Gutsche C. D., Bauer L. J., Tetrahedron Lett., **1981**, 4763.
 115. Saenger W., Betzel C., Brown G. M., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **22**, 883 (1983); Saenger W., Betzel C., Hingerly B., Brown G. M., Nature, **296**, 581 (1982); Saenger W., ibid., **279**, 343 (1979).
 116. Bauer L. J., неопубликованные результаты.
 117. Helgeson R. C., Mazaleyrat J.-P., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc., **103**, 3929 (1981).
 118. Moran J. R., Karbach S., Cram D. J., J. Am. Chem. Soc., **104**, 5826 (1982); Cram D. J., Science, **219**, 1177 (1983).
 119. Rizzoli C., Andreetti G. D., Ungaro R., Pochini A., J. Mol. Struct., **82**, 133 (1982).
 120. Образование двух соединений в конформации «частичный конус» является результатом понижения симметрии соединения 4I ($R=трет\text{-}Bu$), которое существует в виде шести конформеров, а именно: один «конус», два «частичных конуса», два «1,2-альтернаты» и один «1,3-альтернат».
 121. Dradi E., Pochini A., Ungaro R., Abstr. 2nd Internat. Symposium on Clathrate Compounds and Molecular Inclusion Phenomena, Parma/Italy, 1982, p. 84.
 122. Bailey D. W., неопубликованные результаты.
 123. См. ссылки общего характера в работе: Tashiro M., Synthesis, **1979**, 1921 и аналогичный пример в работе: Böhmer V., Rathay D., Kämmerer H., Org. Prep. Proc. Int., **10**, 113 (1978).
 124. Соединение 6I, плавящееся при температуре 248—250 °C, может быть деметилировано с помощью BBr_3 в *n*-бромкаликс[4]арен, плавящийся выше 430 °C. Структура *n*-бромкаликс[4]арена установлена в соответствии с критериями, обсуждавшимися в данной статье; отсутствуют лишь данные рентгеноструктурного анализа. Температура плавления *n*-хлорокаликс[4]арена, синтезированного по сообщению авторов [97] в соответствии со схемой 4, равна 239—242 °C. Столь громадная разница в температурах плавления *n*-бromo- и *n*-хлоропроизводных вызывает весьма серьезные сомнения в том, что структура *n*-хлоропроизводного установлена правильно.
 125. Lin L. G., неопубликованные результаты.
 126. Gutsche C. D., Levine J. A., J. Am. Chem. Soc., **104**, 2652 (1982).
 127. Hagan M., Clathrate Inclusion Compounds, Reinhold, New York, 1962.
 128. Andreetti G. D., Internat. Symp. on Clathrate Compounds and Molecular Inclusion Phenomena, Jackranka/Poland, 1980; цитируется в работе [32].
 129. Uzawa J., Zushi S., Kodama Y., Fukuda Y., Nishihata K., Umemura A., Nishio M., Hirota M., Bull. Chem. Soc. Jpn., **53**, 3623 (1980).
 130. MacNicol D. D., McKendrick J. J., Wilson D. R., Chem. Soc. Rev., **7**, 65 (1978).
 131. Hilgenfeld R., Saenger W., Angew. Chem. Suppl., **1982**, 1690.
 132. Andreetti G. D., Mangia A., Pochini A., Ungaro R., Abstr. 2nd Internat. Symposium on Clathrate Compounds and Molecular Inclusion Phenomena, Parma/Italy, 1982, p. 42.
 133. Smolková-Keulemansová E., Feltl L., ibid., p. 45.
 134. Schubert H., Agatha G., Dermatosen im Beruf und Umwelt, **27**, 49 (1979).
 135. Мы благодарны проф. Барри Коммонеру за то, что он предоставил в наше распоряжение испытательные лаборатории Центра по изучению биологических систем Университета им. Вашингтона в Сент-Луисе, шт. Миссури.
 136. Beaver D. J., Shumard R. S., Stoffel P. J., J. Am. Chem. Soc., **75**, 5579 (1953).

137. *Hakimelahi G. H., Moshfegh A. A.*, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 599 (1981).
138. Достаточно представительный, но не исчерпывающий список работ включает: а) *D'Arcy Hart P., Payne S. N.*, *Brit. J. Pharmacol.*, **43**, 190 (1971); б) *D'Arcy Hart P., Gordon A. H.*, *Nature*, **222**, 672 (1969); в) *Niffenegger J., Youmans G. P.*, *Brit. J. Exptl. Pathol.*, **41**, 403 (1960); г) *Fulton J. D.*, *Nature*, **187**, 1129 (1960); д) *Depamphilis M. L.*, *J. Bact.*, **105**, 1184 (1971); е) *Allwood M. C.*, *Microbios*, **7**, 209 (1973).
139. Некоторые из работ см.: а) *Carter R. L., Birbeck M. S. C., Stock J. A.*, *Int. J. Cancer*, **7**, 32 (1971); б) *Miller G. W., Janicki B. W.*, *Cancer Chem.*, **52**, 243 (1968); в) *Franchi G., Morasca L., Reyers-Delgi-Innocenti I., Garattini S.*, *Europ. J. Cancer* **7**, 535 (1971); г) *Rosso R., Donelli M. G., Franchi G., Garattini S.*, *Cancer Chemotherapy Rpt.*, **54**, 79 (1970).
140. *Vögtle F., Sieger H., Müller W. M.*, Host Guest Complex Chemistry I., in *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, 1981, p. 107.
141. *Sujeeth P. K.*, неопубликованные результаты.

Предметный указатель

- Азабис(краун-эфиры)** 312 и сл.
Азакраун-эфиры 16, 268—271
константы экстракции комплексов с ионами щелочных металлов 270
синтез 269, 368
Аэрозамещенные краун-эфиры 277 и сл., 285 и сл.
активный транспорт через мембранны 325 и сл.
изомеризация 297 и сл.
использование в качестве индикаторов 277, 278
комплексообразование с ионами металлов 277, 296 и сл.
синтез 295, 309
Альбумин бычьей сыворотки 346
Аминокислоты 332
синтез краун-эфирам из 368 и сл.
Аммоний соли, комплексы 97
с каликсаренами 491
с краун-эфирами 40, 158, 161, 188 и сл., 347, 356
с крнптандами 40
Анионов активация 47 и сл., 50, 376
Антибиотики 58 и сл.
комплексы с ионами 61 и сл.
криSTALLлическая структура 63 и сл.
Ацетонитрил, комплексы с краун-соединениями 387 и сл.
- Бензо-15-краун-5** 111, 112 и сл., 243, 435
комплексы 106
полимерные производные 244 и сл.
— комплексы 244
Бензо-18-краун-6 14
комплексы 107 и сл.
Бензо-24-краун-8 115, 117
Бензимидазолено-18-краун-6, полимерный 248 и сл.
Бёмера — Чхима — Каммерера синтез 460 и сл.
«Бинафтильный шарник» 42
Бинафто-18-краун-6 41
Боверицин 68, 70 и сл.
***n*-трет-Бутилкаликс[4]арен** 446
комплексы 489 и сл.
производные 456 и сл.
свойства 468 и сл.
синтез 451, 452, 460 и сл.
***n*-трет-Бутилкаликс[6]арен** 451
комплексы 489 и сл.
производные 487 и сл.
свойства 473 и сл.
синтез 451
***n*-трет-Бутилкаликс[8]арен** 448 и сл.
комплексы 489 и сл.
производные 487
- свойства 469 и сл.
синтез 449 и сл.
- Валин** 61, 70, 253, 369
Валиномицин 61 и сл., 75
комплексы 62 и сл.
Вода, комплексы 62 и сл.
- Гексаподанды** 411 и сл.
комплексы 411 и сл.
Гемисферанды 155 и сл., 174 и сл., 205 и сл.
Гистидин 345
Глины 23, 125 и сл.
Гризоринкин 86, 89, 97
- Дегидрогеназы** 357 и сл.
Депептиды 61 и сл.
Диазакраун-эфиры 279 и сл., 283, 385, 395, 401
Дибензо-18-краун-6 12, 101, 132, 243
извлечение ионов металлов из растворов 232, 235
комплексы 108, 116, 120, 132, 243, 431
полимеры из 240, 245
— разделение ионов с их помощью 245 и сл.
производные 118
с формальдегидом, полимеризация 245
Дибензо-24-краун-8 101, 115, 117
комплексы 233
полимеры из 250
— разделение с их помощью 250 и сл.
Дибензо-30-краун-10 101, 111
комплексы 116 и сл.
полимеры из 252
— разделение с их помощью 252 и сл.
1,4-Дигидропиридин 361 и сл.
Динактин 74 и сл., 77, 81
Дициклогексано-18-краун-6 101
комплексы 153, 160, 233, 286 и сл.
- Жестких и мягких кислот и оснований**
принцип 48
Жидкие мембранны 61, 325 и сл.
- Извлечение металлов из растворов с помощью макроциклов 231, 232 и сл.
актиноидов 232 и сл.
влияние растворителей 234
редкоземельных элементов 232 и сл.
селективность см. Разделение ионов металлов

- Ионные пары 46 и сл.
 Ионный транспорт через жиные мембранны 61, 325 и сл.
 Ионометрия 83, 92, 98 и сл.
 Ионофоры 58 и сл., 82 и сл.
 цилиндрические 305 и сл.
 Ион-селективные электроды 231, 257 и сл.
 Ионы «обнаженные» 47 и сл.
- Катехоламины 88
 Каликсарены 445 и сл.
 как катализаторы 496
 комплексы 488 и сл.
 конформации 469, 478 и сл.
 свойства 460 и сл.
 синтез 446 и сл.
 спектры 472 и сл.
- Кетоны макроциклические 26 и сл.
 Кинетика
 комплексообразования 38 и сл.
 экстракции 493 и сл.
- Кляйзена перегруппировка 485, 487
- Кондуктометрия 256
- Константы устойчивости комплексов 234, 257
- Кори — Полинга — Колтона модели 152, 157
- Коронанды 10 и сл., 28 и сл.
 номенклатура 12 и сл.
- Коронаты 34 и сл.
 12-Краун-4 14, 51, 104
 комплексы 106, 114, 418, 433
 15-Краун-5 14, 104
 комплексы с ионами металлов 106
 — с нейтральными молекулами 387 и сл., 418
 18-Краун-6 12, 13, 101, 102 и сл.
 комплексы 34, 101, 104, 114, 388 и сл., 393 и сл., 432
 — с ионами 34, 104 и сл., 114
 — с нейтральными частицами 388 и сл.
 производные 100, 305
 свойства 103 и сл.
 синтез 28
- 24-Краун-8 14
- Краун-составления 12 и сл.
 алициклические 12
 ароматические 12
 бициклические 20 и сл., 101
 гидрофильный — липофильный баланс 30
 иммобилизованные 237 и сл.
 классификация 14 и сл.
 нециклические аналоги 22 и сл.
 номенклатура 12 и сл.
 оптически активные 41 и сл., 162
 полимерные 237 и сл.
 привитые 237 и сл.
- Краун-эфиры 12 и сл., 99 и сл.
 алфатические 12
 алициклические 12
 ароматические 12
 бициклические 20
 гетероциклические 17 и сл., 161 и сл.
 извлечение ионов металлов из растворов 231, 232 и сл.
 иммобилизационные 237 и сл.
 как межфазные катализаторы 46
 комплексы 32 и сл., 100 и сл., 156 и сл., 383 и сл.
 — конструктирование 347 и сл.
 — кристаллическая структура 102, 105 и сл.
 — тройные 118 и сл.
 кристаллическая структура 102, 105 и сл.
- «накрытые» 235 и сл., 315 и сл.
 номенклатура 12 и сл., 100
 в органическом синтезе 46
 полимерные 237 и сл., 324
 привитые 237 и сл.
 применение в аналитической химии 230 и сл.
- размеры полостей 31, 242, 243
 редокс-чувствительные 319 и сл.
 с урошольным фрагментом 19
 с фenantрильным фрагментом 348
 хиральные 41 и сл., 162, 348
 циклофанового типа 307 и сл.
- [1.1.1] Крингтанд 19
 [2.1.1] Крингтанд 35, 50
 комплексы 35
 [2.2.2] Крингтанд 29, 35, 50
 комплексы 35, 167 и сл., 388
 кристаллическая структура 168
 [2B.2.2] Крингтанд 247
 Крингтанды 19 и сл., 29 и сл.
 диаметр полости 242
 комплексы см. Крингтанды
 конформации 121, 167
 кристаллические структуры 122
 привитые 242
 синтез 19
 трициклические 19, 425
 Крингтанды 35 и сл., 119 и сл., 122 и сл., 155 и сл.
 анионные 425 и сл.
 ионлюционные 125
 конформации 121, 167
- Лазалоид 58, 84, 91 и сл., 94, 97
 Лактамы полациклические 27
 Лантонанды, извлечение 231, 232
 Липосомные мембранны, проницаемость 331 и сл.
- Макротетралиды 74 и сл.
 Матричный синтез 28, 347
 Межфазный катализ 46, 324
 Мембранны 61, 325 и сл., 328 и сл.
 Металлы, растворенные в органических растворителях в присутствии макроциклических соединений 401 и сл.
 Метациклофоны 443, 445
 Метод высокого разбавления 28
 Модель взаимодействия субстрата с ферментом 320, 340 и сл.
 Моненсии 85 и сл., 89
 комплексы 85 и сл.
 кристаллические структуры 87
 Мошфера, Хакимелахи и др. синтез 461 и сл.
- 2,3-Нафто-18-краун-6 158, 234, 237
 Ноактин 74 и сл., 77 и сл., 81, 233
 Но и Гюте синтез 463 и сл.
- Оксакаликсарены 464 и сл.
 Олигомеризация 448, 456 и сл.
- Пентаглип, комплексы 23
 Пентады 344 и сл.
 Перенос ионов 45 и сл., 60
 Переосечки ионов селективные 60, 269
 Пикрагная шкала экстракции 198, 214
 Подандокоронанды 25 и сл.

- Поданды** 22 и сл., 29 и сл., 125 и сл., 402 и сл., 411 и сл., 433 и сл.
Податы 36 и сл.
Полиэфиры 257
Поляграфия 231, 256 и сл.
Порфирины 320, 423
Потенциометрия 256
Пролин 369, 370, 372
Простетические группы 319, 321
Протеазы, аналоги 351 и сл., 356 и сл.
- Разделение**
 аминокислот 236
 ионов металлов 230—258
- Распознавание**
 круговое 41 и сл.
 латеральное 41
 тетраэдрическое 40
 тригональное 40
 хиральное 42 и сл.
 центральное 40
- Реакции**
 Вильямсона 350
 Виттинга 51
 Каиниццаро 51
 Манихха 349
 Михаэля 453—456
 Фриделя — Крафтса 486
 Робертсона синтез 341
- Салиномицин** 97
Свободная энергия комплексообразования 197 и сл., 214 и сл.
Селективность комплексообразования 33 и сл., 224 и сл.
 ПМК 33
 плаго 33
 по размеру 35, 273
Сентаминцин 97
Стэкинг-комплексы 422
Суперкомплексы 118, 120
Супермолекулы 39
Сферанды 27 и сл., 155 и сл., 177 и сл., 208 и сл.
 комплексы см. Сфераты
- Сфераты** 177 и сл., 208 и сл.
Сэндвичевые структуры 31 и сл., 116 и сл., 326
- Терпиридии как хозяини** 409
Тетрагональная структура расположения атомов в комплексах 192, 193 и сл.
Тетрапактии 77, 78, 81
Тиакраун-эфиры 16
Тномочевина, комплексы, 384 и сл.
Трехточечное связывание 347
Тригональная структура расположения атомов в комплексах 192, 193 и сл.
Триподанды 139 и сл.
- Фенилаланин** 70, 332, 369
Ферменты, модели 339 и сл.
Фотоантенны 293 и сл.
Фотометрия 354 и сл., 374 и сл.
Фотоуправление транспортом и экстракцией ионов 293—335
- Хейса — Хантера — Каммерера** синтез 459 и сл.
Химотрипсин 345
Хроматография 236 и сл.
 ионная 241 и сл.
 колоночная 237 и сл.
 тонкослойная 253 и сл.
- Циклопанены** 8
Циклодекстрин 299, 343 и сл., 347
 β 229 и сл.
 γ 437 и сл.
Цинке — Корнфорта метод 450 и сл.
Циркулярная водородная связь 481
- Щелочные металлы, растворение в макроциклах** 401 и сл.
- Энантномерный синтез** 341 и сл.
Энантиомеры, разделение 344
Энннатины, комплексы 69 и сл., 75, 76

Оглавление

Предисловие к русскому переводу	5
Литература	9
1. Соединения типа краун-эфиров. Современное состояние проблемы	10
1. Введение	10
2. Классификация олиго- и мультидентатных нейтральных лигандов и их комплексов	10
3. Лиганды краун-эфирного типа	12
3.1. История синтеза краун-соединений. Номенклатура	12
3.2. Коронанды разнообразного строения	14
3.3. Криптанды	19
3.4. Поданды (открытоцепные аналоги краун-соединений и молекулы-осьминоги)	22
3.5. Подандокоронанды	25
3.6. Макроциклические олигокетоны	26
3.7. Сферанды	27
4. Синтез лигандов	28
4.1. Коронанды	28
4.2. Криптанды	29
4.3. Поданды	29
5. Свойства краун-соединений	30
5.1. Гидрофильно-липофильный баланс	30
5.2. Краун-эфиры как рецепторы катионов	30
5.2.1. Концепция оптимального пространственного соответствия и круговое распознавание	30
5.2.2. Кристаллическая структура комплексов	31
5.2.3. Устойчивость комплексов в растворе	32
5.2.4. Селективность образования комплексов краун-эфиров	33
5.3. Коронаты. Концепция переменного донорного центра	34
5.4. Образование комплексов с криптандами, криптаатный эффект и сферическое распознавание	35
5.5. Податы	36
5.6. Кинетика комплексообразования с нейтральными лигандами	38
5.7. Образование комплексов с молекулярными катионами и их распознавание	39
5.8. Хиральные краун-соединения и хиральное распознавание	42
5.9. Многоцентровые рецепторы, каскадное комплексообразование и комплексы ионных пар	43
5.10. Рецепторы анионов и комплексы с нейтральными молекулами	45
6. Применение краун-соединений	45
6.1. Липофилизация и межфазный перенос ионов	45
6.2. Эффекты агрегации ионов и образования ионных пар	46
6.3. Модификация химической реакционной способности	47
6.3.1. Активация анионов	47

6.3.2. Баланс нуклеофильность — основность	48
6.3.3. Амбидентность и управление региоселективностью	49
6.3.4. Влияние захвата катиона	50
6.4. Модификации механизма и стереохимии реакций	50
7. Возможные области применения	52
Литература	53
 2. Структурная химия природных и синтетических ионофоров и их комплексов с катионами	58
1. Введение: ионофоры как хозяева для катионов-гостей	58
2. Депептиды — «непревзойденные» ионофоры	61
2.1. Валиномиции	61
2.2. Эннинатины и боверицины	69
3. Макротетралиды: кубические клетки для ионов щелочных металлов	74
4. Полиэфирные антибиотики: псевдополости	82
4.1. Классификация	82
4.2. Одновалентные полиэфирные антибиотики	85
4.3. Двухвалентные полиэфирные антибиотики	88
5. Краун-эфиры: синтетические макроциклические полидентаты	99
5.1. Основы стереохимии 1,4-диоксагруппы в полиэфирных комплексах	99
5.2. Принцип соответствия ион — полость	103
5.3. Влияние типа аниона и катиона на структуру комплекса	111
5.4. Одновременное комплексообразование с ионом металла и водой или двумя ионами металла	115
5.5. Образование сэндвичевых комплексов	116
5.6. Тройные комплексы краун-эфиров	118
6. Макроциклические молекулы-хозяева: криптанды и их комплексы с катионами	119
7. Открытоцепные полиэфиры: «обертывание» ионов металлов	125
7.1. Поданды с ароматическими донорными концевыми группами	125
7.2. Комплексы подандов, содержащих концевые группы, способные к образованию водородных связей	133
7.3. Линейные полиэфиры без донорных концевых групп	137
7.4. Тринподанды	139
8. Заключение	140
Литература	141
 3. Основные понятия, структура и природа связи при комплексообразовании	149
1. Введение	149
1.1. Основные определения	149
1.2. Круг обсуждаемых проблем	151
2. Типы комплексов гость — хозяин	152
2.1. Комплексы с краун-эфирами в качестве хозяев	152
2.2. Фрагменты в структуре хозяина, определяющие структуру комплекса	154
2.3. Комплексы криптандов, гемисферандов и сферандов	155
3. Структуры комплексов	156
3.1. Связь между молекулярий и кристаллической структурами	156
3.2. Комплексы краун-эфиров с солями алкиламмония	157
3.3. Комплексы краун-эфиров с солями гидразиния	160
3.4. Гетероциклы как фрагменты макроциклов-хозяев и их комплексов	160
3.5. Комплекс, сконструированный как невозможный	162
3.6. Комплекс краун-эфира с водой	163
3.7. Комплекс краун-эфира с метиловым эфиром	163
3.8. Внутримолекулярные комплексы	1

4. Сравнение структур свободных и связанных в комплекс хозяев	166
4.1. Проблема молекулярной организации	166
4.2. Реорганизация краун-эфиров и криптандов	167
4.3. «Шарнирная» реорганизация хозяина	169
4.4. «Шарнирная» и «ноясная» реорганизация хозяина	171
4.5. От внутримолекулярной к межмолекулярной реорганизации комплекса	172
4.6. Гемисферанд, частично организованный перед комплексообразованием	174
4.7. Сферанд, организованный до комплексообразования	177
4.8. Хозяин, сопротивляющийся реорганизации	181
5. Подробное сравнение структур	182
5.1. Геометрия 1,1'-диарильных фрагментов	182
5.2. Соли замещенного аммония и кислородные связывающие центры	188
5.3. Катионы металлов, связанные с атомами кислорода	194
5.4. Расстояния между тяжелыми атомами и связывающими центрами	195
5.5. Валентные и торсионные углы при атомах кислорода в комплексах	195
6. Корреляция структуры комплекса со свободной энергией комплексообразования	197
6.1. Экстракционные методы определения свободной энергии комплексообразования	197
6.2. Эффекты организации цикла в молекуле-хозяине	198
6.3. Хозяева, содержащие динафтильные и дитетралильные фрагменты	200
6.4. Гемисферанды как хозяева	205
6.5. Сферанды как хозяева	208
6.6. Селективность комплексообразования хозяина с ионом металла	224
Литература	227
4. Применение краун-соединений и криптандов в аналитической химии 230	230
1. Введение	230
2. Методы разделения	230
2.1. Маскирование	230
2.2. Экстракция	231
2.2.1. Экстракция мономерными циклическими полиэфирами	232
2.2.2. Экстракция линейными полимерами циклических полиэфиров	236
2.3. Хроматография	236
2.3.1. Колоночная хроматография	237
2.3.2. Тонкослойная хроматография и тонкослойный электрофорез	253
3. Методы определения при помощи мономерных циклических полиэфиров	253
3.1. Фотометрия	254
3.2. Электрохимические методы определения	255
3.2.1. Потенциометрия	256
3.2.2. Кондуктометрия	256
3.2.3. Полярография	256
3.2.4. Ион-селективные электроды	257
4. Заключение	259
Литература	259
5. Краун-соединения как селективные хромогенные реагенты для определения ионов и щелочноземельных металлов	262
1. Введение	262
2. Однопротонные краун-эфирные красители	263

2.1. Производные бензокраун-эфиров	263
2.2. N-Замещенные моноазакраун-эфиры	268
2.3. Краун-эфиры с боковой цепью	271
2.4. Краун-эфиры с фенольной группой внутрн полости	276
2.5. Азозамещенные бензокраун-эфиры	277
3. Двухпротонные краун-эфирные красители	278
4. Незаряженные нейтральные краун-эфиры и родственные красители	284
5. Заключение	290
Литература	291
 6. Фотоуправление транспортом и экстракцией ионов при помощи краун-эфиров с фоточувствительными функциональными группами	293
1. Введение	293
2. Классификация фоточувствительных краун-эфиров	295
2.1. «Накрытые» краун-эфиры	295
2.2. Полимерные фоточувствительные краун-эфиры	301
2.3. Цилиндрические ионофоры	305
2.4. Краун-эфиры циклофанового типа	307
2.5. Азобис(краун-эфиры)	312
2.6. Краун-эфиры, «накрытые» аннонными группами	315
2.7. Краун-эфиры с другими функциями отклика	318
3. Ионный транспорт под действием света	325
3.1. Ионный транспорт при помощи фоточувствительных краун-эфиров	325
3.2. Фотоуправляемая проницаемость липосомных мембран	331
3.3. Системы с другими чувствительными функциями, переносящие ионы	332
4. Заключение	335
Литература	336
 7. Моделирование биоорганических реакций. Катализ стереоспецифических реакций комплексами хиральных нейтральных лигандов как модель ферментативного катализа	339
1. Введение	339
2. Энантиоселективные реакции	341
3. Циклодекстрины	343
4. Пептиды	344
5. Каталитически активные синтетические макроциклы	347
5.1. Краун-эфиры — общие замечания по конструированию	347
5.2. Производные краун-эфиров, моделирующие протеазы	351
5.3. Циклические углеводородные системы, моделирующие протеазы	356
5.4. Макроциклы, моделирующие дегидрогеназы	357
5.5. Макроциклы, способные катализировать другие реакции образования или разрыва связей	372
6. Заключение	376
Литература	377
 8. Образование комплексов нейтральных молекул и аннонов с краун-подобными хозяевами	382
1. Введение. Проблемы комплексообразования незаряженных частиц по типу гость — хозяин и их значение	382
2. Моноциклические краун-соединения как хозяева для нейтральных молекул-гостей	383
2.1. Тиомочевина, мочевина и аналогичные молекулы-гости, содержащие полярную NH-связь	383
2.2. Нейтральные молекулы-гости, содержащие полярные CH-связи	386
2.3. Замещенные гидразины как нейтральные молекулярные гости	393

2.4. Ароматические амины и фенолы как гости	395
2.5. Вода как гость	396
2.6. Комплексы краун-эфиров со спиртами	399
2.7. Молекулярные галогены как гости	399
2.8. Комплексы краун-эфиров с металлами в нулевой степени окисления	401
3. Комплексы открытцепных нейтральных лигандов	402
3.1. Поданды как молекулы-хозяева	402
3.1.1. Тиомочевина и мочевина как гости	403
3.1.2. Нейтральные гости, содержащие полярные СН-связи	407
3.1.3. Вода как гость	407
3.2. Фенантролин, бипиридин и терпиридин как молекулы-хозяева	409
3.3. Комплексы гексаподандов и «молекул-осмминогов» с другими нейтральными молекулами	411
4. Синтетические лиганды с большими эндолипофильными полостями	419
5. Комплексы с анионами-гостями	424
6. Комплексы более чем двух компонентов	431
6.1. Краун-соединения как хозяева	431
6.2. Криптанды как хозяева	432
6.3. Поданды как хозяева	433
6.4. Комплексы солей, содержащие воду	434
6.5. Суперкомплексы γ-циклодекстрина	437
7. Перспективы развития	438
Литература	439
9. Каликсарены	445
1. Введение	445
2. Номенклатура каликсаренов	445
3. Синтез и идентификация каликсаренов	446
3.1. Арен-альдегидная конденсация	446
3.1.1. Конденсация <i>n</i> -замещенных фенолов и формальдегида при основном катализе	446
3.1.2. Конденсация резорцинов с альдегидами при кислотном катализе	456
3.1.3. Конденсация алкилбензолов с формальдегидом при кислотном катализе	458
3.1.4. Конденсация гетероциклических соединений с альдегидами при кислотном катализе	458
3.2. Прочие конденсации с участием формальдегида	459
3.3. Постадийный синтез каликсаренов	459
3.3.1. Синтез Хейса — Хантера — Каммерера	459
3.3.2. Синтез Бёмера — Чхима — Каммерера	460
3.3.3. Синтез Мошфеха, Хакимелахи и др.	461
3.3.4. Синтез Ноу и Гютше	463
3.4. Оксакаликсарены	464
3.5. Простые и сложные эфиры каликсаренов	465
4. Физические и спектральные свойства каликсаренов	468
4.1. Форма каликсаренов	468
4.2. Температуры плавления каликсаренов	469
4.3. Растворимость каликсаренов	471
4.4. ИК-спектры каликсаренов	472
4.5. УФ-спектры каликсаренов	474
4.6. ЯМР-спектры каликсаренов	475
4.7. Масс-спектры каликсаренов	477
5. Стереохимия каликсаренов	478
5.1. Конформационно подвижные каликсарены	478

5.2. Конформационно жесткие каликсарены	481
6. Функционализированные каликсарены	484
7. Образование комплексов с участием каликсаренов	488
7.1. Твердые комплексы с нейтральными молекулами	488
7.2. Комплексы каликсаренов с нейтральными молекулами в растворах	490
7.3. Комплексы с катионами в растворах	492
8. Физиологическое действие каликсаренов и их производных	495
9. Заключение	496
Литература	497
Предметный указатель	503

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие присыпим присыпать по адресу: 129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2, издательство «Мир».

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Эдвин Вебер, Фриц Фёгтле,
Рольф Хильгенфельд и др.

ХИМИЯ КОМПЛЕКСОВ «ГОСТЬ — ХОЗЯИН»

Редакторы: Фриц Фёгтле и Эдвин Вебер

Заведующий редакцией академик О. А. Реутов
Зам. зав. редакцией З. Ф. Ходецкая
Старший научный редактор Г. Б. Шкляева
Младший редактор Н. П. Власова
Художник В. А. Медников
Художественный редактор М. Н. Кузьмина
Технический редактор М. А. Страшнова
Корректор Т. П. Пашковская

ИБ № 6461

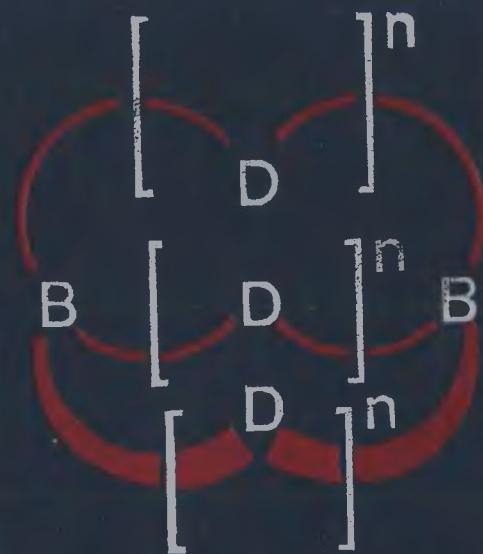
Сдано в набор 02.06.88. Подписано к печати 04.11.88.
Формат 60×90 $\frac{1}{16}$. Бумага кн.-журнальная.
Печать высокая. Гарнитура литературная.
Объем 16,00 бум. л. Усл. печ. л. 32,00.
Усл. кр.-отт. 32,00. Уч.-изд. л. 32,74.
Изд. № 3/5689. Тираж 2760 экз. Зак. 321.
Цена 5 р. 60 к.

Издательство «Мир» В/О «Совэкспорткнига»
Государственного комитета СССР
по делам издательств, полиграфии
и книжной торговли.
129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома
при Государственном комитете СССР по делам
издательств, полиграфии и книжной торговли.
113105, Москва, Нагатинская ул., д. 1.

Фотографировал Семенюченко Владимир

chem_vova@mail.univ.kiev.ua; vova2002@mail.ru



Химия комплексов «гость-хозяин»

Издательство
«Мир»